

维生素 B12 与甲基丙二酸水平在糖尿病二甲双胍治疗中的变化

孙爱丽 刘元涛 倪一虹 孙福敦 庄向华 李晓博 姜冬青 潘喆 姜能俊 陈诗鸿

【提要】 为观察在二甲双胍治疗糖尿病时对维生素 B12 的影响,探讨甲基丙二酸对诊断维生素 B12 缺乏的价值,本研究选取 126 例 2 型糖尿病患者进行研究,发现应用二甲双胍可导致糖尿病患者血清维生素 B12 水平降低[(501.62±219.98 对 762.86±360.92) ng/L, $P<0.01$];尿甲基丙二酸对维生素 B12 早期缺乏的诊断价值较高,其敏感性、特异性为 81.25%、83.75%。

【关键词】 糖尿病;二甲双胍;维生素 B12;甲基丙二酸

Changes of vitamin B12 and methylmalonic acid levels in diabetic patients treated with metformin SUN Ai-li, LIU Yuan-tao, NI Yi-hong, SUN Fu-dun, ZHUANG Xiang-hua, LI Xiao-bo, JIANG Dong-qing, PAN Zhe, LOU Neng-jun, CHEN Shi-hong. The Second Hospital of Shandong University, Ji'nan 250033, China
Corresponding author: CHEN Shi-hong, Email: chenshihong@yahoo.cn

【Summary】 The aim of the study was to investigate the influence of metformin on serum vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus, and to determine the value of methylmalonic acid in the diagnosis of vitamin B12 deficiency. 126 type 2 diabetic patients were recruited. The results showed that metformin lowered serum vitamin B12 level in these patients [(501.62±219.98 vs 762.86±360.92) ng/L, $P<0.01$]. Urinary methylmalonic acid may be a candidate biochemical indicator for early diagnosis of vitamin B12 deficiency in the diabetic patients, with high sensitivity (81.25%) and specificity (83.75%).

【Key words】 Diabetes mellitus; Metformin; Vitamin B12; Methylmalonic acid

(Chin J Endocrinol Metab, 2013, 29: 24-25)

二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的常用药物,长期使用可导致维生素 B12 (VitB12) 的吸收不良,但这未能引起重视。VitB12 是一组含钴的类咕啉化合物,仅由某些微生物合成,人体完全依靠食物供应。VitB12 缺乏会导致甲基丙二酸 (Methylmalonic Acid, MMA) 以及同型半胱氨酸 (Homocysteic acid, Hcy) 水平增加,损害神经功能。美国一项 meta 分析表明血糖、VitB12、MMA 和 (或) Hcy 异常会增加多发性神经病变的危险性^[1]。

本研究探讨糖尿病患者二甲双胍及 MMA 与 VitB12 关系,以期发现 VitB12 早期缺乏诊断更敏感的、特异性强的指标。

一、对象和方法

1. 对象:选取 2010 年 2 月至 2011 年 6 月在山东大学第二医院住院的 2 型糖尿病患者 126 例,糖尿病的诊断符合 1999 年世界卫生组织诊断标准^[2]。选择病例排除肝脏疾病、严重心肺疾患、恶性贫血、肠道手术、胃肠疾病、胰腺炎、癌症、酸碱平衡紊乱、酗酒或其他药物成瘾史、精神性疾病,应用抗生素、秋水仙碱、对氨基水杨酸、H₂受体拮抗剂和质子泵抑制剂及其他影响胃肠道动力药物者,排除目前正在应用 VitB12 或甲钴胺治疗的患者,排除长期素食者。分为二甲双胍组 (A 组,近期应用史

超过 6 个月) 及非二甲双胍组 (B 组,近 6 个月无二甲双胍应用史),并记录二甲双胍用量和疗程;二甲双胍降糖不理想,加磺脲类或胰岛素控制血糖,血压高者用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素-II 受体拮抗剂 (ARB) 类降压治疗。

2. 方法:取晨尿,气相色谱质谱法测定血 MMA 和尿 MMA。生化分析仪检测其他空腹血临床指标。受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 Hcy、血 MMA、尿 MMA 对 VitB12 缺乏诊断的灵敏度和特异性。

3. 统计学处理:使用 SPSS16.0 软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用卡方检验。对计量资料采用线性相关和多元线性回归分析。

二、结果

1. 2 组一般特征:与非二甲双胍组比较,二甲双胍组的血清 VitB12、血红蛋白水平降低,Hcy、尿 MMA 水平明显升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$, 表 1)。

2. 直线相关关系:VitB12 与 Hcy ($r=-0.381$)、叶酸 ($r=0.190$)、尿 MMA ($r=0.523$)、血 MMA ($r=0.406$) 有直线相关关系 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。二甲双胍的应用剂量 ($r=-0.175$)、疗程 ($r=-0.26$) 与血清 VitB12 呈明显负相关 (表 2, 图 1)。

3. 多元线性回归分析:结果显示 Hcy、叶酸、血 MMA、尿 MMA 是影响 VitB12 最为显著的因素 (均 $P<0.01$)。

4. ROC 曲线结果:以 Hcy、血 MMA 及尿 MMA 水平判定 VitB12 缺乏,其敏感性、特异性、曲线下面积分别为:43.9%、71.76%、0.503; 61.9%、70.24%、0.639; 81.25%、83.75%、

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.01.006

基金项目:山东省科技攻关项目 (2009GG20002093); 国家自然科学基金项目 (81070641); 山东省自然科学基金项目 (Y2006C119); 山东省科技攻关项目 (2010GSF10231); 山东省卫生厅项目 (2009HW041)

作者单位:250033 济南,山东大学第二医院内分泌科

通信作者:陈诗鸿,Email:chenshihong@yahoo.cn

表 1 2 组糖尿病患者维生素 B12 及其他临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	VitB12 (ng/L)	收缩压 (mm Hg)	HbA _{1c} (%)
非二甲双胍	68	55.81 ± 10.83	4.67 ± 5.88	762.86 ± 360.92	138 ± 20	9.42 ± 2.13
二甲双胍	58	59.24 ± 10.53	6.28 ± 6.63	501.62 ± 219.98 ^b	139 ± 22	9.12 ± 2.33

组别	例数	血红蛋白 (g/L)	叶酸 (ng/L)	Hcy (μmol/L)	血 MMA (pg/ml)	尿 MMA (pg/ml)
非二甲双胍	68	136.65 ± 14.58	6.30 ± 2.18	16.41 ± 3.61	37.57 ± 11.9	37.95 ± 9.06
二甲双胍	58	130.10 ± 18.54 ^a	6.17 ± 2.06	19.75 ± 6.08 ^b	40.09 ± 8.52	45.04 ± 10.19 ^b

注: VitB12: 维生素 B12; 1 mm Hg=0.133 kPa; Hcy: 同型半胱氨酸; MMA: 甲基丙二酸; 与非二甲双胍组比较, ^aP<0.05, ^bP<0.01

表 2 二甲双胍剂量对血清维生素 B12 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

二甲双胍 (g/d)	例数	维生素 B12 (ng/L)
0.5	12	561.17 ± 287.03
0.75	2	479.37 ± 167.25
1.0	6	466.00 ± 37.83
1.5	25	436.88 ± 96.77
2.0	13	486.15 ± 237.32

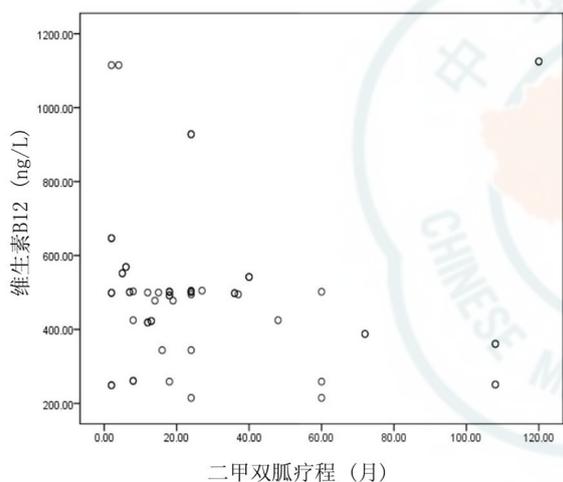


图 1 二甲双胍应用疗程与维生素 B12 的相关性

表 3 血甲基丙二酸诊断维生素 B12 缺乏的价值

血甲基丙二酸	维生素 B12		合计
	正常	缺乏	
正常	59	16	75
异常	25	26	51
合计	84	42	126

注: 维生素 B12 ≤ 180 pg/ml 为缺乏; 灵敏度 61.9%, 特异度 70.24%, 调整一致率 65.45%; 血甲基丙二酸 > 40 pg/ml 为异常

表 4 尿甲基丙二酸作为诊断维生素 B12 缺乏的诊断价值

尿甲基丙二酸	维生素 B12		合计
	正常	缺乏	
正常	67	9	74
异常	13	39	52
合计	80	48	126

注: 维生素 B12 ≤ 180 pg/ml 为缺乏; 灵敏度 81.25%, 特异度 83.75%, 调整一致率 81.59%; 尿甲基丙二酸 > 40 pg/ml 为异常

0.906 (表 3, 4)。

三、讨论

二甲双胍相关性 VitB12 缺乏一直受到忽略, 早期 VitB12 缺乏虽然无典型的临床特征, 但却存在潜在的神经系统损害^[3]。本研究中, 随着二甲双胍使用剂量加大和疗程延长, VitB12 水平明显降低, 周围神经病变发生率高, 差异有统计学意义, 而且未见磺脲类及胰岛素引起 VitB12 水平明显降低的报道, 提示 2 组的差异与二甲双胍有关。

VitB12 与 Hcy 存在低度负相关, Hcy 能否作为诊断 VitB12 缺乏的指标, 以及诊断阈值的大小需进一步研究来证实。肠道内细菌过度繁殖可产生无生物活性的 VitB12 类似物, 可能造成血清 VitB12 水平正常的假象^[4]。而且仅根据血清 VitB12 水平降低并不能完全排除组织中 VitB12 缺乏。MMA 和 Hcy 可以提高 VitB12 缺乏的诊断^[5]。然而, Hcy 的影响因子颇多, 其特异性较 MMA 差^[6]。MMA 由肾排泄, 且尿中浓度较高, 可以敏感反应 VitB12 缺乏^[7]。本研究发现二甲双胍可降低体内 MMA 水平, 这可能与糖尿病周围神经病变有关, 尿 MMA 对 VitB12 早期缺乏的诊断价值较高。

综上所述, 二甲双胍可导致 Vit B12 降低, 同时, 尿 MMA 对 VitB12 早期缺乏的诊断更敏感, 而且其收集方便、无创。但目前临床并未开展尿 MMA 的检测, 可能与价格较贵有关。本研究建议长期应用二甲双胍的患者, 应通过更敏感的检测手段监测 VitB12 水平, 以减少 VitB12 相关周围神经病变的发生发展。

参 考 文 献

- [1] England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 2009, 72:185-192.
- [2] Potluri R, Purmah Y, Dowlut M, et al. Microvascular diabetic complications are more prevalent in India compared to Mauritius and the UK due to poorer diabetic control. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 86: e39-e40.
- [3] Saperstein DS, Barohn RJ. Peripheral neuropathy due to cobalamin deficiency. *Curr Treat Options Neurol*, 2002, 4:197-201.
- [4] Doppis J, Lyons TE, Wu S, et al. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:2157-2163.
- [5] Wiggan TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, et al. Feldman EL Diabetes. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2009, 58:1634-1640.
- [6] Reue K, Dwyer JR. Lipin proteins and metabolic homeostasis. *J Lipid Res*, 2009, 50:S109-S114.
- [7] Kwok T, Cheng G, Lai WK, et al. Use of fasting urinary methylmalonic acid to screen for metabolic vitamin B12 deficiency in older persons. *Nutrition*, 2004, 20:764-768.

(收稿日期: 2012-05-14)
(本文编辑: 周丽斌)