

· 综合疾病 ·

二甲双胍和维生素B12对糖尿病患者神经系统影响

广东医学院附属台山医院 (广东 江门 529200)

李卫锋

【摘要】目的 探讨二甲双胍和维生素B12对糖尿病患者神经系统的影响。方法 选取52例糖尿病患者作为研究对象,其中长期应用二甲双胍者30例(观察组),未长期应用二甲双胍者22例(对照组),比较两组患者的维生素B12水平及神经肌电图变化。结果 观察组的维生素B12和HDL-C水平都明显低于对照组($P<0.05$),HbA1C、TG、TC、LDL-C水平与对照组比较无明显差异($P>0.05$)。观察组的神经肌电图正常率为23.33%,明显低于对照组的50.00%,震动阈值检测正常率为36.67%,明显低于对照组的59.09%, $P<0.05$ 。两组的足底轻触觉检查正常率分别为70.00%和72.73%,组间比较无明显差异($P>0.05$)。结论 二甲双胍治疗糖尿病,可能引起维生素B12水平降低,引发医源性神经系统损伤,临床在应用二甲双胍治疗糖尿病时,应定期进行维生素B12水平监测,并及时补充维生素B12。

【关键词】神经系统;糖尿病;维生素B12;二甲双胍

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2016.03.017

Metformin and Vitamin B12 Effect on the Nervous System in Diabetic Patients

LI Wei-feng, Taishan People's Hospital Affiliated Guangdong Medical College, Taishan 529200, Guangdong Province, China

【Abstract】Objective To investigate the effects of metformin and vitamin B12 of the nervous system in diabetic patients. Methods 52 cases of diabetic patients were selected as research subjects, which were 30 cases of long-term use of metformin (study group), no long-term use of metformin in 22 patients (control group), vitamin B12 levels and EMG changes in two groups were compared. Results Vitamin B12 and HDL-C levels in the observation group were significantly lower than the control group ($P<0.05$), HbA1C, TG, TC, no significant difference (P LDL-C levels were >0.05). EMG normal observation group was 23.33%, significantly lower than the 50.00% in the control group, normal vibration threshold detection was 36.67%, significantly lower than the 59.09% in the control group, $P<0.05$. Plantar light touch to check the normal rate in both groups was 70.00% and 72.73% respectively, no significant difference between groups ($P>0.05$). Conclusion Metformin treatment of diabetes, may lead to reduced levels of vitamin B12, causing iatrogenic nervous system damage, metformin treatment in the application of clinical diabetes, vitamin B12 levels should be regularly monitored and replenish vitamin B12.

【Key words】Nervous System; Vitamin B12; Diabetes Metformin

糖尿病是临床常见的内分泌代谢紊乱疾病,并且随着现代人生活节奏的加快、老龄化进程的加剧,糖尿病的临床发病率也有明显的上升趋势,其已成为了严重危害人类健康的一种慢性非传染性疾病^[1-2]。二甲双胍是临床治疗糖尿病的一线药物,其具有价格低廉、低血糖反应少、胃肠道反应小等优点,但是近期有研究显示长期应用二甲双胍可引起维生素B12吸收减少,造成体内维生素B12缺乏^[3-4]。而维生素B12又是健全神经系统功能所不可或缺的物质,一旦维生素B12不足就容易引起神经系统损伤,发生神经系统病变。本研究旨在明确二甲双胍和维生素B12对糖尿病患者神经系统的影响,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为2014年9月~2015年8月在我院就诊的52例2型糖尿病患者,入组对象均符合世界卫生组织制定的糖尿病诊断标准。同时排除合并严重心肺、肝脏疾病者,合并胃肠疾病、恶性贫血、恶性肿瘤、胰腺炎者,肠道手术后者,存在酸碱平衡紊乱者,有精神性疾病者,近期应用秋水仙碱、抗生素等可影响胃肠动力药物者,正在应用甲钴胺或维生素B12者。根据患者的用药情况分为两组:长期应用二甲双胍(近期的药物应用史 $\geq$ 半年)30例,纳入观察组,男16例,女14例,年龄70~85岁,平均

作者简介:李卫锋,男,主治医师,大学本科,现主要从事老年内科工作。

通讯作者:李卫锋

(75.8±4.9)岁,病程3~19年,平均(6.8±2.7)年;未长期应用二甲双胍(近半年未应用二甲双胍)22例,纳入对照组,男17例,女13例,年龄70~84岁,平均(76.2±5.1)岁,病程4~20年,平均(7.2±3.0)年。观察组与对照组的一般资料比较无明显差异($P>0.05$),可进行比较。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测:采集两组患者的空腹静脉血3ml,进行维生素B12、HbA1c(糖化血红蛋白)、TC(总胆固醇)、TG(甘油三酯)、HDL-C(高密度脂蛋白胆固醇)、LDL-C(低密度脂蛋白胆固醇)检测。各项血脂指标检测,使用全自动生化仪采用酶比色法测定,维生素B12检测使用全自动免疫分析仪,运用微粒子酶联免疫分析法测定。

1.2.2 神经系统功能检测:使用神经肌电诱发电位仪,对患者的腓总神经、胫神经、尺神经、正中神经进行运动传导速度、动作电位拨付、末端潜伏期检测,并对尺神经、正中神经进行动作电位波幅和感觉传导速度检测。检测结果由专业技师判定结果是否正常。同时进行足底轻触觉和震动觉阈值检查,足底轻触觉检查采用10点测试法,感觉点数 ≥ 7 点为正常,否则判定为轻触觉减退;震动觉阈值检测结果由软件根据患者的年龄、性别等相关信息自行判定有无异常。

1.3 统计学处理 研究数据处理用SPSS21.0,计数资料用卡方检验,计量资料用t检验, $P<0.05$,差异有统计学意义。

2 结果

2.1 维生素B12及血脂指标 观察组的维生素B12和HDL-C水平都明显低于对照组($P<0.05$),HbA1c、TG、TC、LDL-C水平与对照组比较无明显差异($P>0.05$),见表1。

2.2 神经系统功能 观察组的神经肌电图正常率、震动阈值检测正常率都明显低于对照组($P<0.05$),两组的足底轻触觉检查正常率比较无明显差异($P>0.05$),见表2。

3 讨论

二甲双胍是临床常用的口服降糖

药物,其临床应用历史悠久,在改善糖脂代谢和胰岛素抵抗方面具有明显优势。据英国的一项前瞻性糖尿病研究显示^[5],二甲双胍确实有一定的心血管保护作用,同时用于治疗肥胖型糖尿病患者还能将糖尿病并发症发生风险降低30%以上,将糖尿病相关死亡率降低40%以上。在多项国际循证医学研究的基础上,不少国际权威组织在糖尿病治疗指南中都推荐二甲双胍为治疗2型糖尿病的基础药物和一线药物。

虽然二甲双胍是目前唯一被认可可全程使用的口服降糖药,但关于二甲双胍引起的维生素B12缺乏却较少受到临床重视。在维生素B12缺乏早期通常没有典型的临床表现,但却潜藏血液系统和神经系统障碍风险,所以临床应对此高度重视。维生素B12是一组含钴的类咕林化合物,其化学结构十分复杂,人体自身并不能合成,仅依靠食物供应。人体在摄入维生素B12后,会经过复杂的过程被吸收,食物中的维生素B12会与蛋白质结合,然后在胃蛋白酶、胃酸作用下释放,而游离的维生素B12会与R蛋白结合形成维生素B12-R蛋白复合物^[6-8]。维生素B12在吸收过程中,其中任何一环节发生障碍都可能造成维生素B12缺乏,比如营养不良、病理消耗或生理需要增加、吸收不良、转输障碍等等^[9]。维生素B12作为健全神经系统功能不可或缺的重要物质,一旦供给不足就可能经多种途径损害神经系统功能。维生素B12的活性形式是甲基丙二酰辅酶A变位酶的辅酶,会参与体内丙酸代谢,而这一过程又与神经髓鞘脂蛋白形成有关,所以维生素B12不足就会阻碍这些代谢途径,导致神经髓鞘脂蛋白形成障碍^[10-11]。另外,维生素B12不足也会阻碍甲基钴胺素生成,造成蛋氨酸缺乏和FH4再利用障碍,引发严重代谢障碍,进而导致神经髓鞘形成和

表1 观察组与对照组的血脂指标及维生素B12水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=30)	对照组(n=22)	t	P
维生素B12(ng/L)	500.58±208.87	763.97±371.81	3.250	<0.05
HbA1c(%)	9.23±3.44	9.43±2.24	0.238	>0.05
TG(mmol/L)	1.78±0.75	2.23±1.92	1.171	>0.05
TC(mmol/L)	4.96±1.36	5.20±1.31	0.638	>0.05
HDL-C(mmol/L)	1.18±0.15	1.32±0.31	2.158	<0.05
LDL-C(mmol/L)	2.83±0.79	2.85±0.54	0.102	>0.05

表2 观察组与对照组的神经系统功能检测结果比较[n(%)]

组别(n)	神经肌电图		震动阈值检测		足底轻触觉检查	
	正常	异常	正常	异常	正常	异常
观察组(30)	7(23.33)	23(76.67)	11(36.67)	19(63.33)	21(70.00)	9(30.00)
对照组(22)	11(50.00)	11(50.00)	13(59.09)	9(40.91)	16(72.73)	6(27.27)
χ^2	15.315		10.071		0.182	
P	<0.05		<0.05		>0.05	

脱失等神经病变。目前,已有多项研究证实长期应用双胍类药物可造成维生素B12缺乏,并且在停药后会明显好转。国外有研究显示^[12-13],长期应用二甲双胍的糖尿病患者中,有9.00%出现维生素B12缺乏引起的具有红细胞性贫血。还有文献显示^[14-15],在口服二甲双胍4个月后,患者的叶酸、维生素B12水平明显降低,同型半胱氨酸水平明显升高。本次研究结果也显示观察组患者的维生素B12水平明显低于对照组($P < 0.05$),这说明了长期应用二甲双胍可能引起维生素B12水平降低;观察组的神经肌电图正常率、震动阈值检测正常率都明显低于对照组($P < 0.05$),说明长期应用二甲双胍可造成一定程度的神经系统功能损伤,引起神经肌电图、震动阈值异常。这一结果与国内外多篇文献报道结果相符,这提示维生素B12可能是糖尿病患者发生神经病变的主要因素。

综上所述,长期应用二甲双胍治疗糖尿病,可引起维生素B12水平降低,引发医源性神经系统损伤,临床在应用二甲双胍治疗糖尿病时,应定期进行维生素B12水平监测,并及时补充维生素B12,以预防神经系统病变的发生。

参考文献

- [1] 赵通洲,王桂珍,赵志义,等.罗格列酮治疗糖尿病神经源性膀胱15例[J].中国老年学杂志,2011,31(18):3617-3618.
- [2] 敬迎祺.罗格列酮联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床观察[J].中国医学创新,2010,7(24):63-64.
- [3] 桑敏,张跃辉,吴效科,等.二甲双胍的研究进展[J].中国医药,2015,10(8):1242-1244.
- [4] 张伟.二甲双胍片治疗糖尿病前期病例的临床观察[J].中国医学创新,2012,9(29):34-35.
- [5] 李艳玲,张星光,陈彬等.维格列汀对新诊断2型糖尿病的疗效及对血糖波动的影响研究[J].中国全科医学,2014,17(28):3350-3352,3355.
- [6] 张婷,文重远.二甲双胍对糖尿病患者血清氧化应激、炎症因子和心率变异性的影响[J].临床荟萃,2012,27(17):1498-1501.
- [7] 肖向阳.二甲双胍联合吡格列酮治疗48例初发2型糖尿病的疗效观察[J].中国医学创新,2013,10(4):37-38.
- [8] 刘柳.二甲双胍联合胰岛素泵强化治疗2型糖尿病合并代谢综合征40例[J].临床荟萃,2014,(9):1047-1050.
- [9] 孔亮,王大智,钟鲁梅,等.二甲双胍合用阿托伐他汀钙对动脉粥样硬化及血管内皮功能的影响[J].中国医学创新,2012,9(30):45-46.
- [10] 蒋燕,张磊.二甲双胍致血清维生素B12及同型半胱氨酸水平改变与糖尿病周围神经病变的关系[J].实用临床医药杂志,2014,18(24):92-93.
- [11] 刘春斌.二甲双胍降低血浆维生素B12水平及其与糖尿病认知障碍的关系[J].临床合理用药杂志,2014,(14):180-181.
- [12] 孙法强,康后生.二甲双胍致血浆维生素B12及其相关代谢物水平改变与糖尿病周围神经病变的关系[J].中华临床医师杂志(电子版),2012,06(11):3050-3052.
- [13] 王艺.二甲双胍治疗糖尿病周围神经病变效果及对血清维生素B12水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2012,21(25):2768-2769.
- [14] 林华容,谢璇,陆静明,等.利拉鲁肽联用二甲双胍治疗初发2型糖尿病患者有效性及安全性分析[J].中国医学创新,2014,11(15):60-62.
- [15] 高君,史鹏,孟繁杰,等.常规血浆VitaminB12监测在二甲双胍干预的老年糖尿病患者中的意义[J].中国实验诊断学,2014,(8):1306-1307.

【收稿日期】2016-06-02

(上接第23页)

参考文献

- [1] 刘鹏,李清友.HPV-DNA分型检测联合TCT检查在宫颈病变筛查中的应用[J].河北医药,2012,34(18):2805-2806.
- [2] 许晓红,解正新,马嵘,等.HPV高危型别检测联合细胞学检查对宫颈病变筛查的研究[J].中华实验和临床病毒学杂志,2011,25(4):298-300.
- [3] 李秀凤,王朝霞.HPV、TCT检查联合阴道镜下活检用于宫颈癌筛查的应用效果分析[J].中国继续医学教育,2014,21(4):67-68.
- [4] 乌兰娜,李瑞珍,刘志红,等.LCT、HPV检测及宫颈多点小活检在宫颈癌筛查中的应用[J].罕少疾病杂志,2011,18(03):16-18,38.
- [5] 宋晓霞,刘玉玲,杨晓,等.HPV L1壳蛋白联合HPV分型、TCT检测技术对子宫颈病变进展风险的评估[J].国际妇产科学杂志,2013,40(2):179-181.
- [6] 王雪卿,孙丽芳,梁向华,等.高危型人乳头状瘤病毒的感染状态及分型与宫颈病变发生的相关性研究[J].生殖医学杂志,2014,23(8):633-638.
- [7] 毕雪玲,张福梅.液基薄层细胞学检测联合人乳头瘤病毒基因分型检测在宫颈病变筛查中的应用价值评估[J].中国性科学,2013,22(8):28-30,36.

【收稿日期】2016-06-06