

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

循证医学 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.25.031

二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清维生素 B₁₂ 水平影响的 Meta 分析黄河花¹, 刘 琰², 赵豫梅³, 李会芳³, 刘伟军³, 宋滇平^{3Δ}

(1. 云南省曲靖市第一人民医院内分泌代谢科 655000; 2. 云南省大理市第一人民医院内分泌科 671000; 3. 昆明医科大学第一附属医院内分泌二科, 昆明 650032)

[摘要] **目的** 系统评价二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清维生素 B₁₂、叶酸及同型半胱氨酸水平的影响。**方法** 计算机检索 Cochrane Library、EMbase、PubMed、CBM、CNKI、VIP 和万方数据库, 搜集二甲双胍与 2 型糖尿病患者血清维生素 B₁₂ 水平相关的随机对照试验(RCT)。由 2 位研究者独立筛选文献、评价纳入研究的偏倚风险、提取数据。采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 个 RCT, 二甲双胍组血清维生素 B₁₂ 水平较安慰剂组明显降低 [$MD = -55.86, 95\%CI(-86.89, -24.84), P = 0.0004$]; 亚组分析显示血清维生素 B₁₂ 水平与糖尿病病程、二甲双胍使用时间及剂量呈负相关; 二甲双胍组血清同型半胱氨酸(Hcy)水平较安慰剂组升高 [$MD = 2.44, 95\%CI(1.41, 3.46), P < 0.01$]; 两组血清叶酸水平的差异无统计学意义 [$MD = -2.39, 95\%CI(-4.93, 0.15), P = 0.06$]; 二甲双胍组不良反应发生率高于安慰剂组 [$RR = 2.0, 95\%CI(1.32, 3.03), P = 0.001$]**结论** 二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者可引起血清维生素 B₁₂ 水平降低、Hcy 水平升高, 对叶酸水平无明显影响, 患者不良反应发生率较高。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 维生素 B₁₂; 随机对照试验; 二甲双胍**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)25-3551-05**Effect of metformin on serum vitamin B₁₂ level in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta analysis**Huang Hehua¹, Liu Ying², Zhao Yumei³, Li Hui Fang³, Liu Weijun³, Song Dianping^{3Δ}

(1. Department of Endocrinology and Metabolism, Qujing Municipal First People's Hospital, Qujing, Yunnan 655000, China;

2. Department of Endocrinology, Dali Municipal First People's Hospital, Dali, Yunnan 671000, China; 3. Second

Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the effects of metformin on serum vitamin B₁₂, folic acid and homocysteine (Hcy) levels in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The databases of Cochrane Library, EMbase, PubMed, CBM, CNKI, VIP and Wanfang were retrieved by computer to collect the randomized controlled trials (RCTs) on the association between metformin and serum vitamin B₁₂ level in T2DM patients. Two researchers independently screened the literatures, assessed the risk of bias of included RCTs and extracted the data. The RevMan5.3 software was used for conducting the meta analysis. **Results** A total of 5 RCTs were included. The Meta-analysis results showed that serum vitamin B₁₂ level in the metformin group was significantly decreased compared with the placebo group ($MD = -55.86, 95\%CI(-86.89, -24.84), P = 0.0004$); the subgroup analysis showed that serum vitamin B₁₂ level was negatively correlated with the duration of diabetes, metformin use time and dose. The serum Hcy level in the metformin group was increased compared with the placebo group ($MD = 2.44, 95\%CI(1.41, 3.46), P < 0.01$); the serum folic acid level had no statistical differences between the two groups [$MD = -2.39, 95\%CI(-4.93, 0.15), P = 0.06$]; the incidence rate of adverse reactions in the metformin group was higher than that in the placebo group [$RR = 2.0, 95\%CI(1.32, 3.03), P = 0.001$]. **Conclusion** Metformin treatment may lead to decrease of serum vitamin B₁₂ level and increase of Hcy level while has no obvious influence on the folic acid level in T2DM patients, but has higher incidence rate of adverse reactions.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; vitamin B₁₂; randomized controlled trial; metformin

二甲双胍因其有效的降糖作用及改善胰岛素敏感性、改善血脂代谢和微动脉顺应性、减少心肌梗死和全因死亡率等优点成为各国指南一致推荐的 2 型糖尿病治疗的首选用药^[1]。但近年来,越来越多的研究发现二甲双胍可导致血清维生素 B₁₂ 和叶酸水平下降、同型半胱氨酸(Hcy)水平升高^[2-7]。大量研究表明血清维生素 B₁₂ 水平降低可引起或加重周围神经病变, 导致贫血、认知障碍、神经管缺陷、精神异常等; 叶酸缺乏可导致恶性贫血等不良后果; 高 Hcy 血症是心血管疾病的独立危

险因素(尤其在 2 型糖尿病患者中), 其不仅可增加冠状动脉疾病、脑血管疾病的发生风险, 还与外周血管疾病有关。因此, 研究二甲双胍与血清维生素 B₁₂、叶酸和 Hcy 水平的关系对其合理应用具有重要意义。本文采用 Meta 分析方法, 对二甲双胍与血清维生素 B₁₂、叶酸、Hcy 水平的相关性及其不良反应进行系统评价, 以期为其临床应用的安全性提供依据。

1 资料与方法**1.1 纳入与排除标准**

1.1.1 纳入标准 (1)研究对象:符合 1999 年世界卫生组织(WHO)诊断标准的 2 型糖尿病患者,不受性别、年龄、种族、病程限制,参加研究前未服用或已停用口服降糖药、维生素治疗。排除对象包括:已有维生素 B₁₂ 缺乏;有严重胃肠疾病或服用影响胃肠道动力及吸收的药物;有严重糖尿病并发症;有严重心、肝、肾功能不全;近期有手术史;妊娠或哺乳期患者;(2)干预措施:试验组给予二甲双胍治疗,对照组给予安慰剂治疗;(3)结局指标:主要结局指标为血清维生素 B₁₂ 水平;次要结局指标为血清叶酸、Hcy 水平、不良反应发生率;(4)研究类型:随机对照试验(RCT)。

1.1.2 排除标准 非中、英文文献;重复发表的文献;未找到全文的文献;无结局指标数据的文献。

1.2 文献检索 计算机检索 Cochrane Library、EMbase、PubMed、CBM、CNKI、VIP 和万方数据库,收集二甲双胍与 2 型糖尿病患者血清维生素 B₁₂ 水平相关的 RCT,检索时限均为建库至 2016 年 3 月。英文检索词包括:Metformin、Dimethylbiguanidine、Dimethylguanylguanidine、Glucophage、Metformin Hydrochloride、Hydrochloride Metformin、Metformin HCl、HCl Metformin、dimethylbiguanid、Vitamin B₁₂、Vitamin B₁₂、B₁₂ Vitamin、B₁₂ Vitamin、Cyanocobalamin、Cobalamins、Cobalamin、Eritron、B₁₂、Vitamin B₁₂ Deficiency、Vitamin B₁₂ Deficiency、Deficiency Vitamin B₁₂、Deficiencies Vitamin B₁₂、Vitamin B₁₂ Deficiencies、Deficiency Vitamin B 12、Cobalamin Deficiency;中文检索词包括:二甲双胍、二甲胍基胍、格华止、盐酸二甲双胍、维生素 B₁₂ 氰钴胺、钴胺、B₁₂、维生素 B₁₂ 缺乏。根据不同数据库应用不同字段及检索策略。

1.3 文献筛选、资料提取及纳入研究的偏倚风险评价 由 2 名研究者独立进行文献筛选及资料提取,若有分歧,则讨论解决。提取资料内容包括,(1)纳入研究的基本特征:作者、发表年份等;(2)纳入对象的基本特征:例数、病程、年龄、体质指数(body mass index,BMI)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)等;(3)干预方式:试验组和对照组的干预措施、干预时间及药物剂量;(4)结局指标:血清维生素 B₁₂ (pmol/L)、叶酸(nmol/L)、Hcy(μmol/L)水平、二甲双胍不良反应发生率等;(5)偏倚风险评价的关键要素:随机方法、分配隐藏方法、盲法、失访和退出、选择性报告结果、其他偏倚等。纳入研究的偏倚风险采用 Cochrane 系统评价员手册^[8]针对 RCT 的偏倚风险评估工具进行评价。

1.4 统计学处理 采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。连续性变量采用均数差(mean difference,MD)为效应指标,二分类变量采用相对危险度(relative risk,RR)为效应指标,各效应

指标均给出其点估计值和 95%可信区间(95% confidence interval,CI)。采用 χ^2 检验对各研究结果间的异质性进行分析(检验水准设为 $\alpha=0.1$), $P<0.1$ 提示各研究间有异质性, $P\geq 0.1$ 提示各研究间无异质性,同时可结合 I^2 定量判断异质性的 大小。 I^2 反映异质性部分在效应量总的变异中所占的比重, I^2 越大则异质性越大。Higgins 等^[8]在 2003 年以 I^2 值 25%、50%、75%为界将异质性分为低、中、高 3 个程度。在 Cochrane Handbook for Systematic Review of Intervention 5.0 及以上版本中依照 I^2 值将异质性分为 4 个程度:0~40%为轻度异质性,40%~60%为中度异质性,50%~90%为较大异质性,75%~100%为很大异质性。若各研究结果间无异质性,则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若各研究结果间存在异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 Meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析、敏感性分析等方法进行处理,或只进行描述性分析。笔者按 2 型糖尿病病程、二甲双胍治疗时间及剂量对血清维生素 B₁₂ 水平进行了亚组分析,对异质性检验中 $P<0.1$ 、 $I^2\geq 50\%$ 的结果采用固定效应模型与随机效应模型转换的方法进行了敏感性分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果 共获得相关文献 745 篇,未通过其他资源获得相关文献,经剔除重复发表文献、阅读标题和摘要初筛、阅读全文复筛,最终有 5 个研究^[2-6]可纳入 Meta 分析。文献筛选流程及结果见图 1。

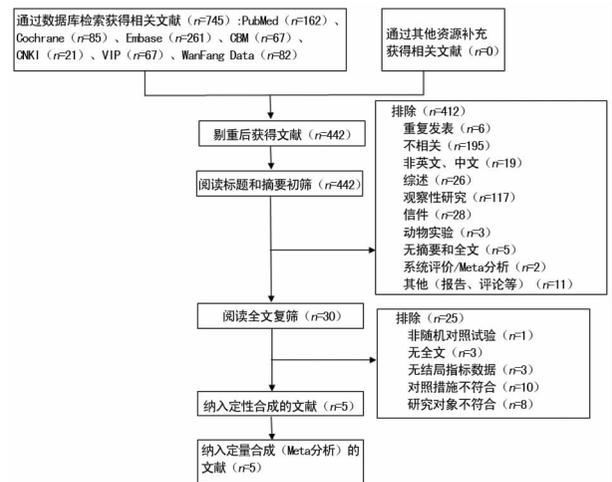


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的基本特征 见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价 见表 2 及图 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	n (T/C)	年龄 (T/C,岁)	病程 (T/C,年)	BMI (T/C,kg/m ²)	HbA1c (T/C,%)	随访时 间(周)	干预措施	
							T	C
De Jager 等 2010 ^[2]	194/191	64(10)/59(11)	14(9)/12(8)	30(5)/30(5)	7.9(1.2)/7.9(1.2)	208	Met;2 050 mg/d	pla
Hassan 等 2015 ^[3]	30/30	30~75	0	18.5~35.0	8.9(2.19)/9.0(2.74)	12	Met;1 000 mg/d	pla
Sahin 等 2007 ^[4]	74/36	58.36(7.58)/59.06(3.08)	0	29.10(3.32)/28.49(3.40)	6.65(1.11)/6.95(1.26)	6	Met;1 700 mg/d	pla
Wolever 等 2000 ^[5]	62/45	58.7(8.67)/58.5(10.73)	7.3(7.09)/4.5(4.03)	30.5(4.72)/30.8(4.02)	8.2(0.79)/7.8(0.67)	36	Met;1 500 mg/d	pla
Wulffelé 等 2003 ^[6]	196/194	63.2(9.8)/58.9(11.1)	14(8.4)/12(8.0)	29.9(5.2)/29.5(4.6)	7.9(1.2)/7.9(1.2)	16	Met;2 163 mg/d	pla

T:试验组;C:对照组;HbA1c:糖化血红蛋白;Met:二甲双胍;pla:安慰剂

表 2 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
De Jager 等 2010 ^[2]	计算机随机	密闭容器	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Hassan 等 2015 ^[3]	提及随机	不清楚	不清楚	完整	不清楚	不清楚
Sahin 等 2007 ^[4]	提及随机	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
Wolever 等 2000 ^[5]	提及随机	不清楚	双盲	完整	不清楚	不清楚
Wulffelé 等 2003 ^[6]	随机数字表	密闭信封	双盲	完整	不清楚	不清楚

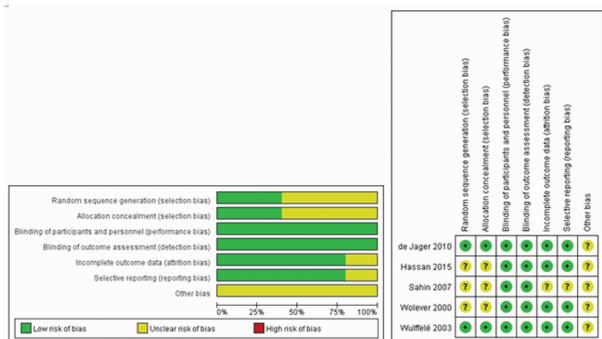


图 2 纳入研究的偏倚风险评价

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 血清维生素 B₁₂ 水平 纳入的 5 个研究^[2-6]均报道了治疗前后血清维生素 B₁₂ 水平或水平差值。进行 Meta 分析时发现各研究间异质性较大 ($P=0.0004, I^2=81\%$), 分析其异质性的原因, 考虑参与者糖尿病病程、二甲双胍治疗时间及剂量对其异质性影响较大, 故分别进行了亚组分析, 结果如下:

2.4.1.1 据糖尿病病程的亚组分析 纳入的 5 个研究^[2-6]中, 3 个研究^[3-5]纳入的 2 型糖尿病患者病程小于 10 年, 2 个研究^[2,6]纳入的 2 型糖尿病患者病程大于或等于 10 年。(1) 糖尿病病程小于 10 年组各研究间无明显异质性 ($P=0.12, I^2=54\%$), 故采用固定效应模型进行合并, 结果显示: 二甲双胍组血清维生素 B₁₂ 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-40.95, 95\%CI(-58.66, -23.24), P<0.01$]。(2) 糖尿病病程大于或等于 10 年组各研究间无明显异质性 ($P=0.16, I^2=50\%$), 故采用固定效应模型进行合并, 结果显示: 二甲双胍组血清维生素 B₁₂ 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-86.96, 95\%CI(-103.02, -70.90), P<0.01$]。且病程大于或等于 10 年组血清维生素 B₁₂ 水平较病程小于 10 年组下降更明显。

2.4.1.2 据二甲双胍治疗时间的亚组分析 纳入的 5 个研究^[2-6]中, 3 个研究^[3,4,6]患者的二甲双胍治疗时间小于 24 周, 2 个研究^[2,5]患者的二甲双胍治疗时间大于或等于 24 周。在该亚组分析中, 二甲双胍治疗时间小于 24 周组各研究间无明显异质性 ($P=0.12, I^2=54\%$), 二甲双胍治疗时间大于或等于 24 周组各研究间存在异质性, 因随机效应模型对结果估计较保守, 故均采用随机效应模型进行合并, 结果显示: (1) 在二甲双胍治疗时间小于 24 周组, 二甲双胍组血清维生素 B₁₂ 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-44.51, 95\%CI(-75.55, -13.48), P=0.005$]。(2) 在二甲双胍治疗时间大于或等于 24 周组, 二甲双胍组血清维生素 B₁₂ 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-69.68, 95\%CI(-116.16, -23.20), P=0.003$]。且二甲双胍治疗时间大于或等于 24 周组血清维生素

B₁₂ 水平下降较二甲双胍治疗时间小于 24 周组更显著。

2.4.1.3 据二甲双胍使用剂量的亚组分析 纳入的 5 个研究^[2-6]中, 3 个研究^[3-5]患者的二甲双胍使用剂量小于 2 000 mg/d, 2 个研究^[2,6]患者的二甲双胍使用剂量大于或等于 2 000 mg/d。(1) 二甲双胍使用剂量小于 2 000 mg/d 组各研究间无明显异质性 ($P=0.12, I^2=54\%$), 故采用固定效应模型进行合并, 结果显示: 二甲双胍组血清维生素 B₁₂ 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-40.95, 95\%CI(-58.66, -23.24), P<0.01$]。(2) 二甲双胍使用剂量大于或等于 2 000 mg/d 组各研究间无明显异质性 ($P=0.16, I^2=50\%$), 故采用固定效应模型进行合并, 结果显示: 二甲双胍组血清维生素 B₁₂ 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 [$MD=-86.96, 95\%CI(-103.02, -70.90), P<0.01$]。且二甲双胍使用剂量大于或等于 2 000 mg/d 组血清维生素 B₁₂ 水平较二甲双胍使用剂量小于 2 000 mg/d 组下降更明显。

2.4.2 血清叶酸水平 纳入的 5 个研究^[2-6]中, 1 篇^[2]文献无法提取数据, 故 Meta 分析只纳入另 4 篇^[3-6]文献。在比较两组血清叶酸水平时, 各研究间存在统计学异质性 ($P=0.01, I^2=72\%$), 故采用随机效应模型进行合并, 结果显示: 二甲双胍治疗组血清叶酸水平低于安慰剂组, 但差异无统计学意义 [$MD=-2.39, 95\%CI(-4.93, 0.15), P=0.06$], 见图 3。

2.4.3 血清 Hcy 水平 纳入的 5 个研究^[2-6]中, 共 4 篇^[2,4-6]文献报道了治疗前后 Hcy 水平, 1 篇^[2]文献无法提取所需数据, 故 Meta 分析只纳入 3 篇^[3,4,6]文献。在比较两组血清 Hcy 水平时, 各研究间存在统计学异质性 ($P=0.04, I^2=69\%$), 故采用随机效应模型进行合并, 结果显示: 二甲双胍治疗组血清 Hcy 水平高于安慰剂组, 且差异有统计学意义 [$MD=2.44, 95\%CI(1.41, 3.46), P<0.01$], 见图 4。

2.4.4 二甲双胍不良反应 纳入的 5 个研究^[2-6]中, 1 个研究^[4]未报道任何不良反应, 其余 4 个研究^[2,3,5,6]均报道了不良反应。报道的不良反应中胃肠道不适(如腹泻、腹胀、恶心、呕吐等)最常见, 其他不良反应有乏力、皮肤瘙痒、头痛等, 未见乳酸性酸中毒、肝功能损伤等严重不良反应。各研究间无统计学异质性 ($P=0.25, I^2=27\%$), 故采用固定效应模型进行合并, 结果显示: 二甲双胍治疗组不良反应的发生率高于安慰剂组, 差异有统计学意义 [$RR=2.0, 95\%CI(1.32, 3.03), P=0.001$], 见图 5。

2.5 敏感性分析 本研究对异质性检验中 $P<0.1, I^2\geq 50\%$ 的结果(糖尿病病程 < 10 年组、糖尿病病程 ≥ 10 年组、二甲双胍治疗时间 < 24 周组、二甲双胍剂量 < 2 000 mg/d 组、二甲双胍剂量 $\geq 2 000$ mg/d 组)采用固定效应模型与随机效应模型转换的方法进行敏感性分析, 结果显示不同模型的 Meta 分析结果一致(表 3)。

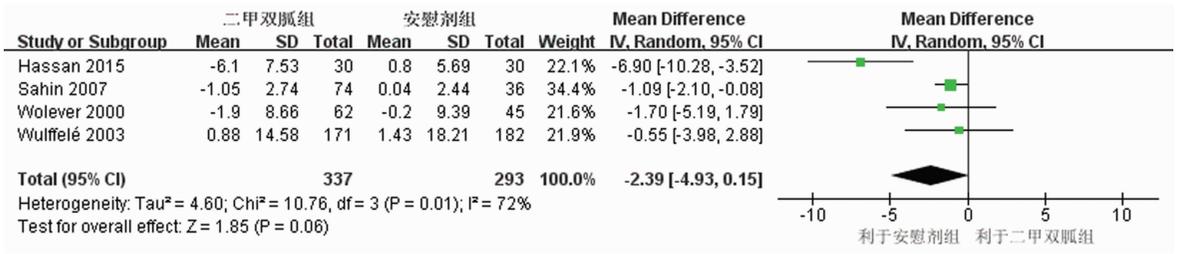


图 3 二甲双胍与血清尿酸水平的 Meta 分析

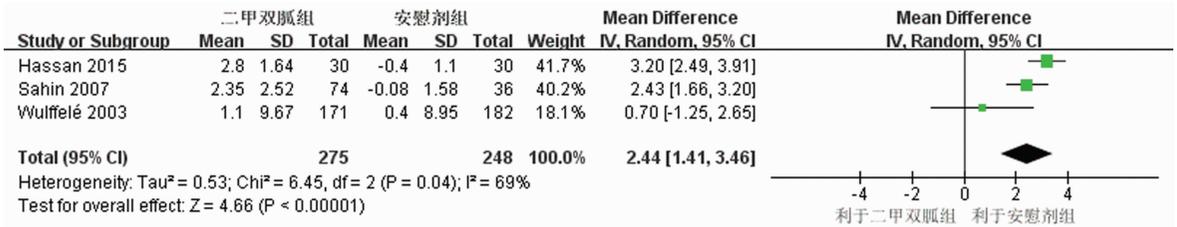


图 4 二甲双胍与血清 Hcy 水平的 Meta 分析

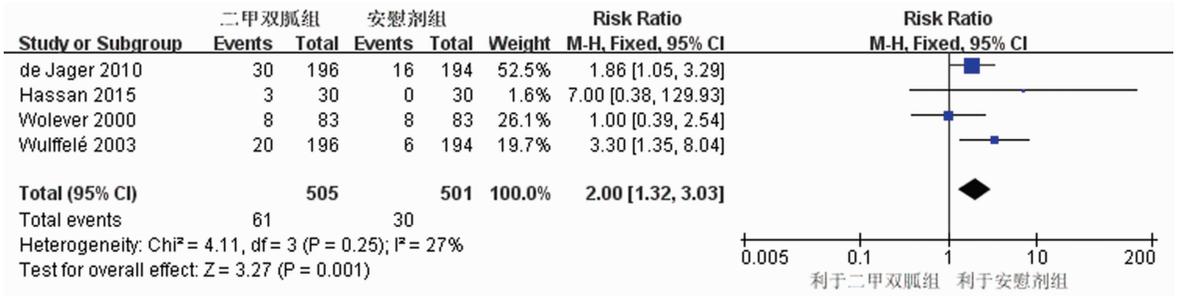


图 5 二甲双胍不良反应的 Meta 分析

表 3 敏感性分析结果

组别	I ² (%)	固定效应模型 IV, Fixed MD		P	随机效应模型 IV, Random MD(95% CI)		P
		MD	(95% CI)		MD	(95% CI)	
糖尿病病程 < 10 年	54	-40.95	(-58.66, -23.24)	< 0.0001	-43.82	(-71.05, -16.60)	0.002
糖尿病病程 ≥ 10 年	50	-86.96	(-103.02, -70.90)	< 0.0001	-76.77	(-118.20, -35.34)	0.0003
二甲双胍治疗时间 < 24 周	54	-40.90	(-59.71, -22.10)	< 0.001	-44.51	(-75.55, -13.48)	0.005
二甲双胍剂量 < 2 000 mg/d	54	-40.95	(-58.66, -23.24)	< 0.0001	-43.82	(-71.05, -16.60)	0.002
二甲双胍剂量 ≥ 2 000 mg/d	50	-86.96	(-103.02, -70.90)	< 0.0001	-76.77	(-118.20, -35.34)	0.0003

3 讨论

目前对二甲双胍与血清维生素 B₁₂、叶酸、Hcy 水平相关性的研究结论尚不完全一致。有研究^[3-4]发现二甲双胍可引起血清维生素 B₁₂ 和叶酸水平下降、Hcy 水平升高, 并与二甲双胍治疗时间及剂量明显相关。也有研究显示二甲双胍并未导致血清维生素 B₁₂、叶酸水平明显下降^[2,9]。更有研究^[10-11]提示血清维生素 B₁₂ 水平并不代表体内整体或活性维生素 B₁₂ 状态。如: Greibe 等^[11]的动物实验结果显示: 二甲双胍仅改变了体内维生素 B₁₂ 的组织分布(肝脏蓄积的维生素 B₁₂ 增加, 循环中及肾脏的维生素 B₁₂ 减少), 并未减少体内总维生素 B₁₂ 的量; Leung 等^[11-12]的研究结果显示与转钴胺素蛋白结合的生物活性部分(Holo-TC)评估维生素 B₁₂ 水平更敏感。

二甲双胍引起维生素 B₁₂ 水平下降的机制尚不清楚, 目前的观点有: 二甲双胍通过影响回肠末端钙依赖的细胞膜活性阻碍维生素 B₁₂-内因子(intrinsic factor, IF)复合物与回肠末端黏

膜上皮细胞 cubilin 受体的结合过程^[13]; 二甲双胍相关的胃肠功能紊乱及抑酸剂的使用减少胃酸和 IF 的分泌, 从而影响维生素 B₁₂-IF 复合物的形成和吸收^[14]; 二甲双胍竞争性抑制维生素 B₁₂ 在回肠末端的吸收, 或使介导维生素 B₁₂ 吸收的酶失活^[15]; 二甲双胍通过增加维生素 B₁₂ 在肝脏的蓄积而使血清维生素 B₁₂ 水平下降^[10]。有研究认为二甲双胍通过改变肠道微生物减少叶酸合成, 从而导致血清叶酸水平下降^[5], 但确切机制仍有待研究。叶酸代谢过程中的甲基化循环为 Hcy 转化为甲硫氨酸提供甲基, 而维生素 B₁₂ 作为甲硫氨酸合酶的辅助因子催化该反应, 因此维生素 B₁₂ 和/或叶酸水平下降均可导致 Hcy 向甲硫氨酸转化障碍而形成高 Hcy 血症^[8]。有研究显示补充叶酸可降低 Hcy、提高维生素 B₁₂ 水平^[16]。因此认为二甲双胍致血清 Hcy 升高可能与维生素 B₁₂ 和/或叶酸水平下降有关。

本系统评价结果显示: 与安慰剂组相比, 二甲双胍组血清

维生素 B₁₂ 水平明显降低、Hcy 水平明显升高,且差异均有统计学意义。亚组分析显示糖尿病病程大于或等于 10 年、二甲双胍治疗时间大于或等于 24 周、二甲双胍应用剂量大于或等于 2 000 mg/d 者血清维生素 B₁₂ 水平下降更显著。但试验组与对照组血清叶酸水平差异无统计学意义。二甲双胍治疗组不良反应发生率明显高于安慰剂组,且差异有统计学意义。

本系统评价的局限性:(1)纳入的研究对象为 2 型糖尿病患者,但是尚不清楚糖尿病是否是维生素 B₁₂ 水平下降的独立危险因素;(2)只纳入了二甲双胍与安慰剂对照的 RCT,缺乏二甲双胍与其他降糖药物的比较,无法判断其他降糖药物是否对维生素 B₁₂、叶酸、Hcy 水平有影响;(3)纳入的研究不全是高质量研究,其中 2 篇^[2,6]文献的研究质量较高,2 篇^[3,5]质量中等,1 篇^[4]质量较低;(4)维生素 B₁₂、叶酸水平的检测方法在所纳入的研究中不尽相同;(5)没有对纳入研究根据患者年龄、种族等进行亚组分析,无法判断二甲双胍对维生素 B₁₂ 水平的影响是否与这些因素有关;(6)只收集了以中文和英文发表的文献,未纳入以其他语言发表的文献;(7)没有分析可能影响异质性的混杂因素(比如肥胖和年龄)。

总之,该系统评价显示二甲双胍用于 2 型糖尿病患者可导致血清维生素 B₁₂ 水平下降、Hcy 水平升高,但对叶酸水平无明显影响;血清维生素 B₁₂ 水平与糖尿病病程、二甲双胍治疗时间及剂量呈负相关;二甲双胍治疗有一定不良反应,其中胃肠道不良反应较常见。但目前尚有诸多问题无定论:如血清维生素 B₁₂ 水平是否可代表体内维生素 B₁₂ 状态、二甲双胍治疗者是否需常规监测其血清维生素 B₁₂ 水平、维生素 B₁₂ 水平下降者是否需补充治疗及补充治疗的药物种类、频率等。因此,仍需要更多大样本、高质量的 RCT 加以明确。

参考文献

- [1] Study UD Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9131):854-865.
- [2] De Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomised placebo controlled trial [J]. *BMJ*, 2010(340):2181.
- [3] Hassan MH, Abd-Allah GM. Effects of metformin plus gliclazide versus metformin plus glimepiride on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(5):1723-1730.
- [4] Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, et al. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B₁₂ in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2007, 21 (2):118-123.
- [5] Wolever TMS, Assiff L, Basu T, et al. Miglitol, an alpha-glucosidase inhibitor, prevents the metformin-induced fall in serum folate and vitamin B₁₂ in subjects with type 2 diabetes [J]. *Nutr Res*, 2000, 20(10):1447-1456.
- [6] Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Intern Med*, 2003, 254(5):455-463.
- [7] Prabhu M, Narmadha MP, Palanisamy A. Assessment of plasma homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid in type II diabetes patients treated with metformin [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2010, 72(2):280.
- [8] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses [J]. *BMJ*, 2003, 327(7414):557-560.
- [9] Radfar M, Doost MJ, Hadjibabaie M, et al. Vitamin B₁₂ levels in type 2 diabetic patients receiving metformin [J]. *Int J Clin Pharm*, 2011, 33(2):339.
- [10] Greibe E, Miller JW, Foutouhi SH, et al. Metformin increases liver accumulation of vitamin B₁₂-an experimental study in rats [J]. *Biochimie*, 2013, 95(5):1062-1065.
- [11] Leung S, Mattman A, Snyder F, et al. Metformin induces reductions in plasma cobalamin and haptocorrin bound cobalamin levels in elderly diabetic patients [J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(9):759-760.
- [12] Cinemre H, Cinemre FB, Aydemir B, et al. Immune complexes might effect holotranscobalamin assay of vitamin B₁₂ deficiency in myeloproliferative disorders [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014(52):1723.
- [13] Kocaciftci G, Aydogan U, Akbulut H, et al. The effects of metformin and metformin plus Calcium treatments on serum vitamin B₁₂ levels [J]. *Nobel Medicus*, 2013, 9(3):58-63.
- [14] Varughese GI, Scarpello JH. Metformin and vitamin B₁₂ deficiency: the role of H₂ receptor antagonists and proton pump inhibitors [J]. *Age Ageing*, 2007, 36(1):110-111.
- [15] Singh AK, Kumar A, Karmakar D, et al. Association of B₁₂ deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients [J]. *J Postgrad Med*, 2013, 59 (4):253-257.
- [16] Aghamohammadi V, Gargari BP, Aliasgharzadeh A. Effect of folic acid supplementation on homocysteine, serum total antioxidant capacity, and malondialdehyde in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Am Coll Nutr*, 2011, 30(3):210-215.

(收稿日期:2016-12-07 修回日期:2017-06-22)