

# 台灣某地區教學醫院使用 Metformin 糖尿病人飲食與血清維生素 B<sub>12</sub> 之探討

林芷瑄<sup>1,2</sup> 張文彬<sup>3</sup> 戴德炎<sup>4</sup> 楊淑惠<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 臺北醫學大學 保健營養學系

<sup>2</sup> 臺北醫學大學附設醫院 營養室

為恭紀念醫院 <sup>3</sup> 新陳代謝科 <sup>4</sup> 心臟內科

## 摘要

二甲雙胍類藥物 (Metformin) 經常是治療糖尿病的第一線口服降血糖藥物，然而自 1971 年起即有研究指出 Metformin 會導致降低維生素 B<sub>12</sub> 的吸收及造成血清維生素 B<sub>12</sub> 值降低，但是此些研究都沒有提供飲食維生素 B<sub>12</sub> 的資料。維生素 B<sub>12</sub> 是人體所不可或缺的營養素之一，它對於人體細胞之生長、紅血球之形成及上皮 (epithelium) 細胞更新及神經髓鞘質 (myelin) 之維持扮演著非常重要的角色。因此本研究目的為探討台灣地區糖尿病病人在飲食維生素 B<sub>12</sub> 攝取狀況及是否因長期服用 Metformin 藥物而造成血清中維生素 B<sub>12</sub> 缺乏。研究以台灣某中部區域級教學醫院新陳代謝科年齡 20-85 歲之第 2 型糖尿病病人為主，排除全素者、胃切除者及每週大於 3 天以上固定服用營養補充劑者。本研究為回溯性研究，共計收集 200 位使用口服降血糖藥受試者，其中 190 位有使用 Metformin、10 位非使用 Metformin 口服降血糖藥。測量體位、收集血液及以 24 小時回憶與飲食頻率問卷收集飲食資料，分析飲食維生素 B<sub>12</sub> 攝取量及血清維生素 B<sub>12</sub> 值是否有受到使用 Metformin 的影響。結果得受試者的飲食中維生素 B<sub>12</sub> 攝取量足夠，且使用 Metformin 並未顯著降低血清維生素 B<sub>12</sub> 值。

**關鍵詞：**糖尿病 (Diabetes mellitus)  
口服降血糖藥 (Oral antidiabetic drugs)  
二甲雙胍類藥物 (Metformin)  
維生素 B<sub>12</sub> (Vitamin B<sub>12</sub>)

## 前言

隨著社會經濟繁榮，全球第 2 型糖尿病之盛行率呈現整體上昇的趨勢。根據潘等人提出台灣地區糖尿病的盛行率已達 9.2%<sup>1</sup>，比起 2002 年國民健康署的糖尿病盛行率調查結果

6.5% 增加約 41.5%<sup>1</sup>。其中男性糖尿病盛行率比女性高，男性盛行率由 1993-1996 的 3.2%，到 2002 的 7.5%，再到 2005-2008 的 12%，女性的盛行率則由 5.5% 至 8.0%<sup>1</sup>。

糖尿病主要治療方法為飲食、運動及藥物等三方面搭配控制。糖尿病的治療藥物分為口

服血糖藥及注射胰島素或腸泌素類的類荷爾（例如：Glucagon-like peptide-1, GLP-1）。其中口服藥物二甲雙胍類藥物（Metformin）經常是臨床治療糖尿病為第一線口服降血糖藥物，但自 1971 年起有研究提出 Metformin 會抑制內在因子的分泌並且會有胃腸道疾病的副作用，而降低維生素 B<sub>12</sub> 的吸收，使得服用 Metformin 的患者有較低的血清維生素 B<sub>12</sub><sup>2</sup>，因此建議長期使用 Metformin 的病人應監測血中維生素 B<sub>12</sub> 的濃度及補充維生素 B<sub>12</sub> 攝取<sup>3-5</sup>。

維生素 B<sub>12</sub> 是人體所不可或缺的營養素之一，在所有的維生素中維生素 B<sub>12</sub> 分子量是最大的（分子量 = 1355.4）且結構最複雜<sup>6</sup>。維生素 B<sub>12</sub> 為細胞的分裂複製和神經系統的維護所必需的營養素，主要功能為參與三大營養素代謝、合成 DNA 等維持體內正常代謝反應<sup>7</sup>。維生素 B<sub>12</sub> 缺乏的原因包含有：1. 攝取不足、2. 吸收不良、3. 胃腸道原因<sup>8-12</sup>。維生素 B<sub>12</sub> 缺乏容易產生巨細胞性貧血和神經系統疾病，如神經病變、脊髓病變、記憶障礙、失智症、抑鬱症、腦萎縮、腦血管等疾病。維生素 B<sub>12</sub> 的食物來源大多存於動物性食物，如：肝（26-58 μg/100g）、雞蛋（1-2.5 μg/100g）、肉（1-3 μg/100g）及乳品（0.3-2.4 μg/100g）<sup>13</sup>。在日本的研究提出植物性食物中含有維生素 B<sub>12</sub>，例如：海帶，蘑菇含有維生素 B<sub>12</sub> 的相似物，一份乾紫菜（約 10 公克）可獲得 6μg 維生素 B<sub>12</sub>，建議日本素食者吃紫菜來預防維生素 B<sub>12</sub> 缺乏<sup>14-15</sup>。國內飲食中維生素 B<sub>12</sub> 來源，主要是魚及水產類（49.1%），其次是家畜類（19.8%）、奶蛋豆類（19.1%）。而台灣地區國人每日維生素 B<sub>12</sub> 建議攝取量為 2.4 μg/day<sup>16</sup>。

雖然很多研究指出服用 Metformin 會導致維生素 B<sub>12</sub> 缺乏，但在台灣地區並沒有看到相關研究資料，也鮮少有研究提及 Metformin 影響患者血清維生素 B<sub>12</sub>，但沒有飲食中維生素 B<sub>12</sub> 攝取量資料。因此研究架構中加入飲食維生素 B<sub>12</sub> 攝取量。本研究的旨在探討台灣地區糖尿病病人在飲食維生素 B<sub>12</sub> 攝取狀況及是否因長期服用 Metformin 藥物而造成血清中維生素 B<sub>12</sub> 量缺乏。

## 材料與方法

### 一、研究對象

於台灣中部地區的區域級教學醫院 - 為恭紀念醫院新陳代謝科門診進行收案。收案條件為有服用降血糖藥物的第 2 型糖尿病病人，年齡在 20-85 歲且每 2-3 個月固定回診；排除條件：部分或全胃切除者、每週大於 3 天以上固定服用綜合維生素或綜合維生素 B 群者及貧血個案，另外，因維生素 B<sub>12</sub> 食物來源主要為動物性食物為主，植物性食物吸收率低及食物來源含量較少，全素者較不易攝取充足維生素 B<sub>12</sub> 的食物來源，因此研究對象中排除全素食者。

### 二、研究設計

研究設計為回溯性觀察型研究，試驗通過台北醫學大學暨附屬醫院聯合人體研究倫理委員 (TMU-Joint International Review Board) 審查 (JIRB No: 201307003)。受試者經研究人員解說研究流程，簽署同意書後收案。收案時間為 2013 年 9~11 月，回溯病歷資料至 2008 年 1 月。病歷回溯資料包含藥物使用情形、共病症及飲食資料。所有收集的個案資料進行編碼後去連結使用。

### 三、資料收集

由同一位受過訓練的營養師以病歷回顧方式，收集受試者之實際年齡、性別及糖尿病發病年等基本資料、身高和過去體重資料、疾病史及用藥情形。以體脂儀體重計 (TBF-531A, TANITA, Japan) 測量體重；計算身體質量指數 (body mass index, BMI) = 體重 (kg) / 身高 (m<sup>2</sup>)，使用皮尺測量腰圍。比對收案時間與病歷記載的過去降血糖藥物類型、飲食型態。病歷記載的過去和現在的飲食資料，都是由營養師進行 24 小時回憶法 (24 hours dietary recall, 24h dietary recall)，取得病人的六大類食物份量，計算飲食熱量和三大營養素攝取比例。比對過去飲食內容型態與現在飲食內容（同一類型食物的主要貢獻食物和其攝食量）無差異者收繼續進行研究。若現在和過去飲食資料包括食物攝食類

型和六大類食物份量差異大，或 / 和改變口服降血糖藥物類型者則排除。

收集受試者禁食 8 小時血液樣本委託為恭紀念醫院檢驗科進行血液生化檢驗，項目包含空腹血糖、醣化血色素、總膽固醇、三酸甘油酯、低密度脂蛋白膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇及葉酸，另，維生素 B<sub>12</sub> 委託台北聯合醫事檢驗所檢測。維生素 B<sub>12</sub> 檢驗方法為 Chemiluminescence (Centaur, SIEMENS, 美國)。血清維生素 B<sub>12</sub> 濃度 1-211 pg/ mL 為缺乏，維生素 211-246 pg/ mL 為不足，247-911 pg/mL 為正常。

病歷回顧追溯到 2008 年的 5 月，比較現在和過去飲食資料，將受試者飲食習慣嚴重改變者排除，無飲食習慣嚴重改變者納入試驗。在 2013 年 9~11 月進行 24h dietary recall 及飲食頻率問卷 (Food frequency questionnaire, FFQ) 等資料收集。收集方式由同一位經過訓練的營養師於新陳代謝科門診面訪或電訪，進行一對一詢問方式取得 24h dietary recall 資料和以 FFQ 調查過去一個月富含維生素 B<sub>12</sub> 食物攝取情形。24h dietary recall 資料收集後，由同一位營養師將食物攝取量轉為克重，在評估烹調用油部分以炒、煎一份可食生重之食材 (蛋除外) 使用 5 公克沙拉油；炒、煎一份雞蛋等使用 10 公克沙拉油計算原則<sup>17</sup>。以行政院衛生福利部的「台灣地區常見食物資料庫」，使用簡易營養量計算表進行分析飲食資料，計算出一日維生素 B<sub>12</sub> 攝取量。FFQ 設計以行政院衛生署「台灣地區常見食物資料庫」內將含有維生素 B<sub>12</sub> 的食物種類列出，依食物種類內容分為六大食物類別製成問卷，詢問受試者攝取食物頻率及每次攝取量，使用簡易營養量計算表進行分析飲食資料，計算出一日維生素 B<sub>12</sub> 攝取量。FFQ 信度分析得 Cronbach's  $\alpha$  係數為 0.748，具有高信度特質<sup>18</sup>。

#### 四、統計方法

數值以 Mean  $\pm$  SD、number (n) 或 percentage (%) 表示，使用 SPSS for windows 19.0 軟體進行統計分析。數據以 Shapiro-Wilk test 做常態

性分析，使用 Student's t test 比較性別間連續變項之差異；使用 Fisher's exact test 比較性別過去病史的差異；使用 Kruskal -Wallis test 比較受試者藥物分組及劑量分別與飲食維生素 B<sub>12</sub> 含量和血清維生素 B<sub>12</sub> 的差異性；使用 Spearman's correlation coefficient 分析 24 小時飲食回憶及飲食頻率問卷中維生素 B<sub>12</sub> 攝取量的相關線性；使用 Chi-square test 分析藥物劑量與血清維生素 B<sub>12</sub> 含量情形；使用 logistic regression 分析藥物劑量對血清維生素 B<sub>12</sub> 之影響，當  $p < 0.05$  時具有統計上意義。

#### 結果

本研究完成試驗共 200 名糖尿病病人，平均年齡為  $61.6 \pm 9.7$  歲，身高為  $162.1 \pm 9.0$  公分，體重為  $69.8 \pm 12.9$  公斤，BMI 為  $26.4 \pm 4.0$  kg/m<sup>2</sup>，腰圍為  $90.2 \pm 10.7$  公分。其中身高、體重與腰圍有性別差異存在，高血壓疾病罹患率 59.0%，高血脂症罹患率 54.5% (Table 1)。血液項目中葉酸和高密度脂蛋白膽固醇有性別差異存在，其他血液項目則無性別差異 (Table 1)。在藥物史部份，200 位受試者中 190 位 (95%) 使用 Metformin 的病人，有 Acarbose (2 人)、Repaglinide (1 人)、Humulin N (1 人)。病歷記錄上取得個案疾病診斷資料 (Table 1)。分析性別差異得女性有較高的高血壓罹患率，較高的高密度脂蛋白膽固醇和血清葉酸值。

分析 2013 年研究期間受試者飲食情況，結果得平均每日熱量攝取為  $1544.6 \pm 356.0$  大卡、蛋白質攝取  $50.0 \pm 14.4$  克、脂質攝取為  $53.6 \pm 16.0$  克及碳水化合物為  $209.9 \pm 56.1$  克。熱量、蛋白質、脂質和醣類克數有性別差異存在，但是三大營養素佔熱量百分比則無性別差異存在。以 24h dietary recall 及 FFQ 估計飲食中維生素 B<sub>12</sub> 平均攝取量分別為  $1.8 \pm 1.7$  及  $3.7 \pm 2.6$   $\mu$ g/ day (Table 2)，無性別差異存在。分析 24h dietary recall 及 FFQ 的飲食維生素 B<sub>12</sub> 攝取量情形， $r = 0.526$ ， $p = 0.000$ ，兩者間有顯著相關性。以描述型統計分析維生素 B<sub>12</sub> 主要食物來源分佈影響，結果：24h dietary recall 得維生素 B<sub>12</sub> 食物來源主要以雞肉及其製品、豬肉及其製

品和魚及海產類為主；FFQ 中食物來源主要以魚及海產類、豬肉及蛋類攝取量為主。分析性

別對於 FFQ 的飲食維生素 B<sub>12</sub> 主要食物來源，結果得男女兩性主要以魚及海產類、豬肉及蛋

Table 1. Subjects' characteristics<sup>1</sup>

Item	All subjects (n=200)	Men (n=122)	Women (n=78)	p value
Age (yrs.)	61.6 ± 9.7	61.3 ± 8.8	62.1 ± 11.2	0.374
Height (cm)	162.1 ± 9.0	167.5 ± 6.2	153.8 ± 6.0**	0.000
Body weight (kg)	69.8 ± 12.9	73.6 ± 11.0	64.0 ± 13.5**	0.000
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.4 ± 4.0	26.1 ± 3.3	26.9 ± 4.8	0.576
WC(cm)	90.2 ± 10.7	92.1 ± 9.5	87.0 ± 11.5**	0.000
DM history, yrs	8.9 ± 5.7	9.1 ± 6.1	8.7 ± 4.9	0.886
Hypertension (n, %)	118 (59.0)	61 (50.4)	57 (72.2)**	0.002
Hyperlipidemia (n, %)	109 (54.5)	65 (53.7)	44 (55.7)	0.784
Hypercholesterolemia (n, %)	3 (1.5)	2 (1.7)	1 (1.3)	0.826
Coronary heart disease (n, %)	2 (1.0)	1 (0.8)	1 (1.3)	0.761
Chronic renal failure (n, %)	1 (0.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0.419
AC Sugar (mg/dL)	149.4 ± 55.3	154.4 ± 59.1	141.6 ± 48.2	0.179
HbA1C (%)	7.6 ± 1.5	7.6 ± 1.5	7.7 ± 1.6	0.785
Cholesterol (mg/dL)	163.7 ± 27.2	161.6 ± 24.4	166.8 ± 30.8	0.359
Triglycerides(mg/dL)	140.9 ± 103.3	147.8 ± 110.2	130.5 ± 91.4	0.404
HDL-C (mg/dL)	44.6 ± 14.2	40.5 ± 12.6	51.1 ± 14.2**	0.000
LDL-C (mg/dL)	92.0 ± 24.4	92.5 ± 22.5	91.3 ± 27.1	0.553
Serum Vit. B <sub>12</sub> (pg/mL)	493.6 ± 318.3	493.6 ± 363.9	493.6 ± 234.1	0.468
Serum folate (ng/mL)	10.8 ± 8.7	10.7 ± 10.7	11.5 ± 4.4**	0.000

<sup>1</sup>. Values are expressed as mean ± SD or number (%).

\* p < 0.05, \*\* p < 0.001 mean significant different between men and women by Student's t-test or Fischer exact test.

BMI: body mass index; WC: Waist circumference; AC Sugar: Fasting plasma glucose; HbA1c: glycated hemoglobin; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; Vit. B<sub>12</sub>: Vitamin B<sub>12</sub>.

Table 2. Subjects' dietary intake<sup>1</sup>

Item	All subjects (n=200)	Men (n=122)	Women (n=78)	p value
Calories (kcal/day)	1544.6 ± 356.0	1656.5 ± 369.9	1373.1 ± 252.2**	0.000
Protein (g/day)	50.0 ± 14.4	54.07 ± 14.2	43.79 ± 12.4**	0.000
% of energy	13.0 ± 2.6	13.1 ± 2.5	12.7 ± 2.6	0.188
Fat (g/day)	53.6 ± 16.0	56.7 ± 17.4	48.7 ± 11.9**	0.000
% of energy	31.6 ± 7.0	31.3 ± 7.4	32.2 ± 6.4	0.092
Carbohydrate (g/day)	209.9 ± 56.1	221.9 ± 59.0	191.3 ± 45.8**	0.000
% of energy	54.5 ± 8.7	53.9 ± 9.7	55.5 ± 6.8	0.846
Vit.B <sub>12</sub> intake, 24-hour recall (µg/day)	1.8 ± 1.7	1.7 ± 1.6	1.8 ± 1.73	0.756
Vit.B <sub>12</sub> intake, FFQ (µg/day)	3.7 ± 2.6	3.7 ± 2.6	3.8 ± 2.6	0.807

<sup>1</sup>. Values are Mean ± SD, %.

\*\* p < 0.001 means significant different between men and women by Student's t-test or Fischer exact test.

Vit.B<sub>12</sub>: Vitamin B<sub>12</sub>; FFQ: food frequency questionnaire.



類攝取量為主食物來源，女性較男性攝取較多的雞肉及其製品。參考國民營養變遷調查 2008-2008 調查的年齡分層：20-44 歲、45-64 歲、>65 歲分析 FFQ 的飲食維生素 B<sub>12</sub> 主要食物來源，結果得年齡間大致相同。分析血清維生素 B<sub>12</sub> 與 24h dietary recall 及 FFQ 之間相關性相關性不強，其結果分別為  $r = 0.28$ ， $p = 0.69$ ； $r = 0.21$ ， $p = 0.76$ 。

分析藥物使用狀況對於飲食和血清維生素 B<sub>12</sub> 之相關性，藥物使用狀況分為：單方 (M: Metformin； $n = 82$ )、複方藥物 (A: Amaryl M； $n=26$ )、合併單複方藥物 (M + A: Metformin + Amaryl M； $n = 82$ ) 及未使用 Metformin 的其它藥物 (Other； $n = 10$ )。結果得 24h dietary recall 及 FFQ 所得的飲食維生素 B<sub>12</sub> 和血清維生素 B<sub>12</sub> 與藥物之間並未有顯著差異存在 (Table 4)。將非

Table 3. Dietary Vit. B<sub>12</sub> food source by 24-hr recall<sup>1</sup>, FFQ, µg/day

		ALL (n=200)	Men (n=122)			Women (n=78)		
			20-44 years (n=1)	45-64 years (n=81)	> 65 years (n=40)	20-44 years (n=4)	45-64 years (n=43)	> 65 years (n=31)
Total intake	24-hr recall	1.8 ± 1.7	2.0	1.8 ± 1.9	1.7 ± 1.1	0.8 ± 0.6	2.1 ± 2.1	1.6 ± 1.2
	FFQ	3.7 ± 2.6	3.7	3.9 ± 2.8	3.4 ± 2.1	2.2 ± 0.7	4.4 ± 3.0	3.2 ± 2.0
Cereals	24-hr recall	0.2 ± 0.3	1.0	0.2 ± 0.3	0.2 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.3	0.3 ± 0.4
	FFQ	0.2 ± 0.2	0.0	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.3	0.2 ± 0.3
Fish and Seafood	24-hr recall	0.5 ± 1.6	0.0	0.4 ± 1.8	0.4 ± 0.8	0.2 ± 0.4	1.0 ± 2.1	0.4 ± 1.1
	FFQ	2.1 ± 2.3	2.8	2.3 ± 2.6	1.7 ± 1.5	1.0 ± 0.5	2.6 ± 2.8	1.7 ± 1.7
Pork and products	24-hr recall	0.7 ± 0.6	0.6	0.8 ± 0.6	0.7 ± 0.5	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.6 ± 0.5
	FFQ	0.7 ± 0.8	0.6	0.8 ± 0.7	0.7 ± 0.7	0.5 ± 0.4	0.7 ± 1.0	0.6 ± 0.5
Chicken and products	24-hr recall	0.7 ± 0.1	0.4	0.8 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.6	0.5 ± 0.1	0.1 ± 0.2
	FFQ	0.8 ± 0.1	0.0	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.7 ± 0.1
Egg	24-hr recall	0.2 ± 0.4	0.0	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4
	FFQ	0.5 ± 0.4	0.3	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.4	0.5 ± 0.4	0.4 ± 0.3
Soy products	24-hr recall	0.0 ± 0.0	0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	FFQ	0.0 ± 0.0	0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Milk	24-hr recall	0.1 ± 0.4	0.0	0.1 ± 0.2	0.3 ± 0.5	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3
	FFQ	0.2 ± 0.4	0.0	0.0 ± 0.1	0.4 ± 0.5	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.5
Coffee Drinks	24-hr recall	0.0 ± 0.0	0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	FFQ	0.0 ± 0.0	0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

<sup>1</sup>Values are Mean ± SD.

Vit.B<sub>12</sub>: Vitamin B<sub>12</sub>.

Table 4. Dietary and serum Vit. B<sub>12</sub> by OADs<sup>1</sup>

	OADs				p value <sup>2</sup>
	M (n=82)	A (n=26)	M+A (n=82)	Other (n=10)	
Vit. B <sub>12</sub> . 24-hour recall (µg/day)	1.8 ± 1.6	1.7 ± 1.2	1.8 ± 1.9	2.0 ± 1.6	0.757
Vit. B <sub>12</sub> , FFQ (µg/day)	3.6 ± 2.4	3.2 ± 1.9	4.1 ± 2.9	3.2 ± 2.1	0.621
Serum Vit.B <sub>12</sub> (pg/mL)	473.5 ± 223.1	575.4 ± 354.5	497.8 ± 393.7	411.3 ± 133.0	0.735

<sup>1</sup>Values are Mean ± SD.

<sup>2</sup>Statistical analysis by Kruskal-Wallis test.

OADs: oral antidiabetic drugs; Vit.B<sub>12</sub>: Vitamin B<sub>12</sub>; M: Metformin; A: Amaryl M; M+A: Metformin + Amaryl.

Table 5. Dietary and serum Vit. B<sub>12</sub> by Metformin dose<sup>1</sup>

	Metformin dose, mg/day					p value <sup>2</sup>
	0-499 (n=10)	500-1000 (n=86)	1001-2000 (n=66)	2001-3000 (n=27)	> 3000 (n=11)	
Vit. B <sub>12</sub> , 24-hour (µg/day)	2.0 ± 1.7	1.8 ± 1.6	1.8 ± 2.0	1.4 ± 0.7	1.9 ± 1.8	0.846
Vit. B <sub>12</sub> , FFQ (µg/day)	3.0 ± 2.1	3.6 ± 2.4	4.2 ± 3.0	3.3 ± 1.7	3.8 ± 3.1	0.835
Serum Vit. B <sub>12</sub> (pg/mL)	411.3 ± 133.0	502.7 ± 267.9	445.4 ± 194.4	605.0 ± 630.1	513.4 ± 237.9	0.752

<sup>1</sup>Values are Mean ± SD Kruskal -Wallis test.

<sup>2</sup>Statistical analysis by Kruskal -Wallis test.

Vit. B<sub>12</sub>: Vitamin B<sub>12</sub>; FFQ: food frequency questionnaire.

Table 6. The effect of Metformin dosage on serum Vit. B<sub>12</sub><sup>1</sup>

Serum Vit. B <sub>12</sub> (pg/mL)	Metformin dose, mg				p value <sup>2</sup>
	0-1000 (n=96)	1001-1500 (n=33)	1501-2000 (n=33)	> 2000 (n=38)	
< 211pg/ml (n=9)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	0.232
> 211pg/ml (n=191)	94 (47.0%)	31 (15.5%)	31 (15.5%)	35 (17.5%)	

<sup>1</sup>Values are n (%).

<sup>2</sup>Statistical analysis by Chi-square test.

Vit. B<sub>12</sub>: Vitamin B<sub>12</sub>.

使用 Metformin 藥物者之 Metformin 劑量定義為“0”，依照使用含有 Metformin 藥物劑量分組，分析 Metformin 使用量和飲食維生素 B<sub>12</sub> 攝取量及血清維生素 B<sub>12</sub> 含量，結果得不同劑量間對於飲食或血清維生素 B<sub>12</sub>，並沒有顯著差異存在，即沒有因為劑量較高，血清中維生素 B<sub>12</sub> 含量較低現象 (Table 5)。

依據檢驗單位數值定義：血清維生素 B<sub>12</sub> 濃度 1-211 pg/ mL 為缺乏，維生素 211-246 pg/ mL 為不足，247-911 pg/mL 為正常，本次研究有 9 位 (4.5%) 受試者數值低於 211 pg/ mL 屬於缺乏。使用卡方檢定分析口服降血糖藥物對於血清維生素 B<sub>12</sub> 狀況 (Table 6)，得 Metformin 藥物劑量未影響血清維生素 B<sub>12</sub> 含量缺乏和不足的發生比例。再以邏輯斯迴歸分析，結果得勝算比 0.99(95% CI=0.99-1.00)，p = 0.85，亦即隨著 Metformin 藥物劑量增加，並沒有導致增加血清維生素 B<sub>12</sub> 缺乏或不足情形發生。

## 討論

### 一、基本資料

在身高、體重及腰圍男女間有顯著差異，但在 BMI、糖尿病病史無顯著差異，因此研究

的後續分析不作性別區分。個案當中合併有高血压疾病罹患率達 59.0%，高血脂症罹患率達 54.5%，與 2012 糖尿病衛教學會提出 75% 第二型糖尿病患者血壓高於 130/80 mmHg 或服用高血压藥物<sup>19</sup>，本次研究受試者盛行率偏低，且不同於 2005-2008 台灣營養健康調查調查資料男性罹患高血压比例高於女性<sup>20</sup>，本研究結果是女性高於男性，可能原因是女性相對的樣本數較少。

### 二、個案飲食資料分析

在營養素攝取方面，熱量與三大營養素攝取克數，皆是男性顯著高於女性；分析三大營養素佔總熱量百分比來看則無性別差異存在。分析血清葉酸資料，女性顯著高於男性與 2005-2008 國民營養健康變遷調查結果相同<sup>20</sup>，國民營養健康變遷調查結果提出女性深綠色蔬菜吃得較多，亦可能是造成本次研究女性受試者血清葉酸值偏高的原因。

24h dietary recall 及 FFQ 的飲食維生素 B<sub>12</sub> 攝取量有顯著相關性。本研究的 24h dietary recall 資料收集僅在受試者回診當天進行，回顧前一天的飲食狀況，因此無法完全描述受試

者日常的飲食習慣，且可能因記憶力而有低估的可能<sup>21</sup>。FFQ是評估長期飲食習慣的方法之一<sup>21</sup>，亦即FFQ所估算的維生素B<sub>12</sub>平均攝取量會較24h dietary recall接近事實。國內營養暨健康變遷調查結果得：國內維生素B<sub>12</sub>情形：全國平均19-64歲男性維生素B<sub>12</sub>為7.85 μg、女性為6.35 μg；65歲以上男性為5.42 μg、女性為3.79 μg<sup>22</sup>；客家地區，19-64歲男性維生素B<sub>12</sub>為9.27 μg、女性為7.37 μg；65歲以上男性為4.80 μg、女性為2.80 μg<sup>22</sup>。本次調查的FFQ問卷僅包含維生素B<sub>12</sub>豐富的食物，因此研究結果得維生素B<sub>12</sub>平均攝取量 $3.7 \pm 2.6$  μg/day，低於全國調查值，但也已達到衛生福利部建議國人每日維生素B<sub>12</sub>建議攝取量2.4 μg/天<sup>16</sup>之147%，顯示大部分國人的飲食維生素B<sub>12</sub>攝取量是充足的。況且，維生素B<sub>12</sub>會在人體內儲存內儲存3-5年，吸收率依賴個人胃腸道吸收能力為主。年齡越增長，胃腸道吸收能力較差且攝取量不足，才有可能導致缺乏的可能性<sup>10</sup>。根據24h dietary recall及FFQ資料得知，個案平日飲食中維生素B<sub>12</sub>食物來源以魚類較多，其次為豬肉，與衛福部(2009)調查結果：維生素B<sub>12</sub>食物來源，主要是魚及水產類(49.1%)，其次是家畜類(19.8%)結果一致<sup>16</sup>。Watanabe提出維生素B<sub>12</sub>食物來源主要為動物性食物如肉，奶，蛋，魚，貝類等，動物性食物吸收率較植物性吸收率高約為60-89%<sup>19</sup>。

### 三、血清維生素B<sub>12</sub>與飲食維生素B<sub>12</sub>相關性

飲食維生素B<sub>12</sub>會在胃部和胃壁細胞(Parietal cells)所分泌的內在因子(Intrinsic factor)結合形成複合物，再由小腸中的迴腸(Ileum)吸收<sup>8</sup>。因此胃因疾病或胃切除手術，使得胃中內在因子分泌減少，才會造成即使攝取再多的維生素B<sub>12</sub>，也無法被身體吸收利用。將近50%的食物維生素B<sub>12</sub>可以被吸收，健康人每餐大概能吸收到1.5到2.5 μg的維生素B<sub>12</sub><sup>9</sup>。參與維生素B<sub>12</sub>吸收的器官包括胃、胰臟及小腸。全身約有60%維生素B<sub>12</sub>儲存於肝臟，推測每克肝含有1 μg<sup>10</sup>，約30%儲存肌肉，10%儲存其它臟器等區域。維生素B<sub>12</sub>可在體內儲存3-5

年，人體每天會流失2-5 μg/day，過量或未消化吸收的維生素B<sub>12</sub>，主要透過排尿及排便的方式排泄<sup>11-12</sup>。本次的研究結果有9位血清維生素B<sub>12</sub>呈現缺乏現象，此9位受試者的糖尿病史在5~22年，平均在 $10.1 \pm 7.1$ 年，依據受試者的FFQ資料飲食維生素B<sub>12</sub>攝取量平均值在 $2.7 \pm 2.0$  μg，有5位受試者之飲食維生素B<sub>12</sub>攝取量低於國人建議量，亦即有4位的FFQ資料飲食維生素B<sub>12</sub>攝取量是充足的。5位受試者之飲食維生素B<sub>12</sub>攝取量低於國人建議量的現象也有可能是低估的結果，本次調查的FFQ問卷僅包含維生素B<sub>12</sub>豐富的食物。Vogiatzoglou研究提到血清維生素B<sub>12</sub>含量與飲食維生素B<sub>12</sub>攝取是有相關性<sup>23</sup>。但在本研究結果得飲食維生素B<sub>12</sub>對於血清維生素B<sub>12</sub>相關性較不顯著，分析可能的原因為本研究樣本數較少、且女性比例較低、年齡範圍較廣，24h dietary recall僅詢問前一天飲食資料較不能完整呈現飲食原貌，而研究設計的FFQ資料僅擷取維生素B<sub>12</sub>含量豐富的食物設計，也容易有低估之嫌。比較血清維生素B<sub>12</sub>含量與飲食維生素B<sub>12</sub>攝取的差異，除了食物攝取來源不同，種族個體吸收率不同，再者因客家族群喜吃自醃製品，在一些醬菜、泡菜等發酵或釀造食品中微生物會產生維生素B<sub>12</sub>，本研究並沒有進一步分析此些食物之維生素B<sub>12</sub>含量。還有當維生素B<sub>12</sub>在人體充足情況下，身體自然會藉由排泄調節身體內維生素B<sub>12</sub>值，因此可能產生這樣的結果。

### 四、藥物與維生素B<sub>12</sub>之結果

本研究受試者糖尿病史平均在 $8.9 \pm 5.7$ 年，且研究尋找用藥類型相同患者。Metformin佔本次糖尿病患者口服降血糖藥使用的95%，主要是在於研究單位對於院內藥物的管制導致。Berchtold在1969年提出使用Metformin 3個月將會導致維生素B<sub>12</sub>的吸收降低<sup>24</sup>，Tomkin等人1971年指出使用Metformin的病人有10-30%有缺乏維生素B<sub>12</sub>的機率<sup>3</sup>。日本與中國大陸的研究也有提出使用Metformin的病人維生素B<sub>12</sub>含量比起沒有使用Metformin的病人較低，但未達缺乏現象，只是血液維生素B<sub>12</sub>濃

度較低<sup>25-26</sup>，大約在  $148.6 \pm 40.4$  pg/mL。但這些研究中都未提及飲食中維生素 B<sub>12</sub> 攝取的情形，因此不能確定是否飲食中有缺乏的危機而造成維生素 B<sub>12</sub> 缺乏情形。本研究結果對於在飲食維生素 B<sub>12</sub> 充足的條件下，Metformin 對血液中維生素 B<sub>12</sub> 的影響並不顯著。國人攝取維生素 B<sub>12</sub> 的食物來源及攝取量較多，因此在本研究結果個案的血清維生素 B<sub>12</sub> 含量僅有 9 位發生不足 (4.5%) 現象。Sato 研究有提到 Metformin 的研究藥物劑量為  $1125 \pm 432$  mg/d<sup>26</sup>，劑量和維生素 B<sub>12</sub> 的關係是需要被觀察的<sup>26</sup>。Ting 作者提出 Metformin 的劑量是維生素 B<sub>12</sub> 缺乏的主要因子，高劑量及長時間服用會導致維生素 B<sub>12</sub> 缺乏的主因，研究平均劑量為  $2000 \pm 700$  mg/d<sup>3</sup>，de Groot-Kamphuis 提出服用 Metformin 約 4.9 年則維生素 B<sub>12</sub> 缺乏的比例約 14.1%<sup>27</sup>，本研究 Metformin 藥物劑量平均為  $1541 \pm 893$  mg/d，服用藥齡為  $8.9 \pm 5.7$  年，相對於 Ting、Sato 作者的研究劑量是類似，因此推估可能是因國內飲食維生素 B<sub>12</sub> 食物攝取量較多，可涵蓋過可能因使用 Metformin 的藥物導致血清維生素 B<sub>12</sub> 含量降低，而導致研究發現受試者血清維生素 B<sub>12</sub> 含量並未有缺乏情形。在本研究結果未得服用高劑量與使用長時間 Metformin 對於維生素 B<sub>12</sub> 缺乏或不足有顯著相關性存在。

## 五、研究限制

本研究使用糖尿病共照網的病人，回溯其用藥史和飲食資料。受試醫院的糖尿病藥物偏重使用 Metformin，因此缺少使用其他血糖藥物或不使用藥物控制之病人為對照。故現況只能提出使用 Metformin 的糖尿病病人沒有維生素 B<sub>12</sub> 缺乏現象。分析其原因有可能是受試地區的糖尿病個案之攝取較多維生素 B<sub>12</sub> 來源食物，而形成飲食充足下，沒有造成 Metformin 對於血液中維生素 B<sub>12</sub> 含量缺乏情形。但是要確認 Metformin 是否造成血液維生素 B<sub>12</sub> 缺乏，需要收集更多個案或建立非使用 Metformin 藥物的對照組。

## 結論

調查台灣中部某區域教學醫院使用 Metformin 之糖尿病病人，在飲食維生素 B<sub>12</sub> 充足下，並無血清維生素 B<sub>12</sub> 缺乏情形。

## 參考文獻

1. 潘文涵、吳幸娟、葉志嶸、莊紹源、張新儀、葉乃華、謝耀德。台灣人飲食與健康之趨勢：1993-1996 與 2005-2008 營養健康調查之比較。2005-2008 營養健康調查成果發表會。2009；17-40。
2. Scarpello JH, Hodgson E, Howlett HC. Effect of metformin<sup>®</sup> on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1998; 15: 651-56.
3. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin<sup>®</sup> therapy. *BMJ* 1971; 2: 685-87.
4. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Seaquist D, Topolski R. The prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 528-34.
5. de Jager J, Kooy A, Leher P, et al., Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 20; 340: c2181.
6. Hodgkin DC, Kamper J, Mackay M, Pickworth J, Trueblood KN, White JG. Structure of vitamin B12. *Nature* 1956; 178: 64-6.
7. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in Health and Disease. *Nutrients* 2010; 2: 299-16.
8. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67: 979-86.
9. Scott JM. Bioavailability of vitamin B12. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 49-3.
10. Stahlberg KG, Radner S, Norden A. Liver B12 in subjects with and without vitamin B12 deficiency. A quantitative and qualitative study. *Scand J Haematol* 1967; 4: 312-20.
11. Adams JF, Tankel HI, MacEwan F. Estimation of the total body vitamin B12 in the live subject. *Clin Sci* 1970; 39: 107-13.
12. Reizenstein P Excretion of non-labeled vitamin B12 in man. *Acta Med Scand* 1959; 165: 313-20.
13. Heyssel RM, Bozian RC, Darby WJ, Bell MC. The assimilation of vitamin B-12 from natural foodstuff by man and estimates of minimal daily requirements. *Am J Clin Nutr* 1996; 18: 176-84.
14. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 299-26.
15. 行政院衛生福利部。2012；素食飲食指標手冊。
16. 行政院衛生福利部。2009；國人膳食營養素參考攝取量第七版。
17. 王曉霖。食物模型之建立及其應用於飲食回顧之效度研究。國防醫學院公共衛生研究所公衛營養組碩士論文，1991。



18. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951; 16: 297-34.
19. 中華民國糖尿病衛教學會：糖尿病大血管併發症。糖尿病衛教核心教材 2012；208。
20. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med* 2007; 232: 1266-74.
21. Lee RD and Nieman DC. Measuring diet. In Lee RD and Nieman DC eds. *Nutritional Assessment*. 5<sup>th</sup> ed. New York, US: McGraw-Hill Companies. 2110; 68-105.
22. 吳幸娟、潘文涵、葉乃華、洪淑怡。台灣成人與老人營養及食物攝取來源之變遷趨勢：由 NASHIT 1993-96 至 2005-08。國民營養變遷調查調查 2005-2008 調查結果。衛生福利部，2009；43-70。
23. Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, et al. Dietary sources of vitamin B-12 and their association with plasma vitamin B-12 concentrations in the general population: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1078-87.
24. Berchtold P, Bolli P, Arbenz U, Keiser G. Disturbance of intestinal absorption following metformin therapy (observations on the mode of action of biguanides). *Diabetologia* 1969; 405-12.
25. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1975-79.
26. Sato Y, Ouchi K, Funase Y, Yamauchi K, Aizawa T. Relationship between metformin<sup>®</sup> use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2013; 60: 1275-80.
27. deGroot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstran. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Neth J Med* 2013; 71: 386-90.

## The Descriptive Study of Dietary and Serum Vitamin B<sub>12</sub> Among Subjects with type 2 Diabetes on Metformin Therapy in a Regional Teaching Hospital in Middle Taiwan

Chih-Hsuan Lin<sup>1,2</sup>, Wen-Pin Chang<sup>3</sup>, Der-Yan Tai<sup>4</sup>, and Shwu-Huey Yang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*School of Nutrition and Health Sciences, Taipei Medical University;*

<sup>2</sup>*Department of Dietetics, Taipei Medical University Hospital;*

<sup>3</sup>*Metabolism, <sup>4</sup>Cardiology Department, Wei Gong Memorial Hospital*

Metformin has been considered the first choice of oral antidiabetic drugs (OADs) for type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. It has been proposed that Metformin could reduce vitamin B<sub>12</sub> absorption since 1971. Vitamin B<sub>12</sub> is one of the essential nutrients for body and human cells growth, red blood cells formation and maintains epithelium and neuron myelin function. The symptoms of vitamin B<sub>12</sub> deficiency include precious anemia and nervous system disorders, such as neuropathy, spinal cord lesions, and memory disorders. We observed whether Metformin treatment for T2DM patients with adequate vitamin B<sub>12</sub> intake may cause serum vitamin B<sub>12</sub> deficiency or not. This was a cross-sectional study and recruited T2DM subjects aged from 20-85 yrs., excluded patients of vegetarians, postgastrotomy, and taking vitamin supplements more than thrice a week regularly. We collected medical history and blood data, dietary information by 24 hours dietary recalls and food frequency questionnaire (FFQ). Total 200 subjects were recruited in this study, vitamin B<sub>12</sub> intake was 1.8 ± 1.7 µg/day by 24- hour dietary recalls, 3.7 ± 2.6 µg/day by FFQ, serum vitamin B<sub>12</sub> levels was 493.6 ± 318.3 pg/ml. There were strong correlations between 24 hours and FFQ ( $p < 0.000$ ) in vitamin B<sub>12</sub> intake, but no correlation between dietary vitamin B<sub>12</sub> and serum vitamin B<sub>12</sub> ( $p > 0.05$ ). No significant correlation existed among Metformin dosage and dietary vitamin B<sub>12</sub>, blood vitamin B<sub>12</sub> level. No serum vitamin B<sub>12</sub> deficiency existed when Metformin treatment for T2DM patients with adequate vitamin B<sub>12</sub> intake in a Taiwan regional teaching hospital. (*J Intern Med Taiwan* 2015; 26: 344-352)