

口服降血糖藥物二甲雙胍 (Metformin) 引起之維生素 B12 缺乏症

徐莞嘉 陳榮福 沈峰志

高雄長庚紀念醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

摘 要

台灣第二型糖尿病的發生率和盛行率逐年提高，顯示了控制糖尿病及其併發症是相當重要的課題。糖尿病的治療主要來自於生活型態的調整和藥物使用，其中二甲雙胍類口服降血糖藥 metformin 是美國及中華民國糖尿病醫學會皆建議第一線使用的藥物。Metformin 有不易低血糖、不增加體重、及改善心血管併發症等優點，但仍需注意有些人可能會產生腸胃道症狀、乳酸中毒、維生素 B12 缺乏等副作用。維生素 B12 參與了 DNA 和 RNA 的合成及造血，並影響神經元作用，若是缺乏可能會產生血液學方面的變化像是貧血、或神經學症狀，例如：周邊神經病變、認知功能下降。維生素 B12 缺乏的機轉可能源自於 metformin 干擾了腸胃道吸收維生素 B12 的過程，有許多研究顯示使用 metformin 的病人，血中維生素 B12 的濃度比起未使用者相對較低，而其他相關的檢驗，如：methylmalonic acid 和 homocysteine 以及神經學的檢查也有差異。由於維生素 B12 在生理上扮演了相當重要的角色，因此對於長期使用 metformin 的病人應謹慎觀察是否有 B12 缺乏的相關症狀，並考慮規則追蹤血液和神經學檢查，若是發現 B12 缺乏，除了要鑑別診斷排除其他可能的病因外，治療上需長期補充維生素 B12。

關鍵詞：糖尿病 (Diabetes mellitus)
二甲雙胍 (Metformin)
維生素 B12 (Vitamin B12)
鈷胺素 (Cobalamin)

前 言

據統計，2018 年，台灣 65 歲以上的老年人口數佔了總人口數的 14.05%，已達世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 定義之「高齡社會」，並預計 8 年後，老年人口數將超過 20% 成為「超高齡社會」。此外，2018 年國人平均壽命為 80.7 歲，並呈逐年上升趨勢，

顯示人口老化已是不可忽視的問題。而人口的高齡化是臺灣糖尿病粗盛行率上升的重要因素之一¹，根據台灣健保資料庫統計，從 2005 年至 2014 年，台灣糖尿病的粗盛行率從 5.91% 上升到 9.27%，以年齡別來細看，65-74 歲和 75 歲以上的粗盛行率也均呈增加；粗發生率亦從 0.621% 上升到 0.741%，增加了 19%，平均每年約有 15 萬人新診斷糖尿病；而 2014 年的糖尿

病人口數約有 220.1 萬人，於 9 年間增加了 87.5 萬人 (約增加 66%)^{1,2}，由此看來，糖尿病應是不可被忽視的健康議題。

糖尿病的治療包含健康的生活型態 (如：飲食控制、運動、體重管理) 以及藥物使用³⁻⁵。根據 2014 年健保資料庫分析，台灣單用口服降血糖藥物的病人約佔 87.31%，單用胰島素的病人佔 4.67%，而使用口服藥合併胰島素的病人佔了 8.01%⁶。在 2000 到 2014 年間，隨著新型糖尿病藥物的發展及納入健保，可以發現有些藥物如磺醯脲類 (sulfonylureas) 的使用量逐年減少，反之較新的二肽基酶 -4 抑制劑 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4i) 的使用則快速增加¹，然而，二甲雙胍 (dimethylbiguanide)-metformin 即使已是歷史悠久的老藥，其用量仍是逐年穩定上升，2014 年 metformin 的用量約佔全部降血糖藥物的 70.08%⁶。

由上可知 metformin 在第二型糖尿病的治療仍佔有不可換缺的角色，因此我們需了解使用 metformin 時的禁忌症以及可能產生的副作用。有文獻指出，長期使用 metformin 可能會引起維生素 B12 缺乏症，但目前仍無一個確切的準則來證實這個因果關係。因此本文整理了 metformin 與維生素 B12 缺乏有關之可能機轉、相關數據統計、診斷和處置建議，期望能在臨床治療病人時能有所助益。

Metformin 簡介

根據美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA)³ 以及中華民國糖尿病學會公布的照護指引⁵，在無禁忌症的情況下 (例如：腎絲球過濾率小於 30 mL/min/1.73m²)，皆建議 metformin 為第二型糖尿病的第一線用藥。

Metformin 的作用是抑制糖質新生、減少肝糖輸出、增加胰島素敏感性以達到降血糖的效果^{5,7}。每天最高劑量可使用到 3000 毫克 (速效劑型) 或 2000 毫克 (緩釋劑型)⁵。相較於 sulfonylurea 類降血糖藥，使用 metformin 較不容易低血糖，並且對於改善糖化血色素、體重、心血管併發症皆有好處^{3,8}。Metformin 最常見的副作用包括腸胃不適、腹脹、腹瀉，而

乳酸中毒是較為罕見的副作用；除此之外，有些文獻研究發現，長期使用 metformin 可能會造成維生素 B12 缺乏^{9,10}。

維生素 B12 簡介

維生素 B12 又稱作鈷胺素 (cobalamin)，平常需靠食物攝取，在許多動物類製品，如：肉類、奶類、蛋類中，皆富含維生素 B12。根據美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 建議：幼兒每天至少需攝取 0.4 微克的維生素 B12，成人每天至少需攝取 2.4 微克以上，而如果是懷孕的婦女則至少需 2.6 微克，另外，哺乳的婦女則需要再高一些，需 2.8 微克以上。不過無須擔心的是，非素食者日常飲食中攝取的維生素 B12 皆是足夠的。

維生素 B12 在人體中扮演的角色為參與 DNA 和 RNA 合成、造血、影響神經元作用¹¹。因此如果發生維生素 B12 缺乏，可能導致過多分葉的嗜中性球 (hypersegmented neutrophil) 出現 (意指超過 1% 的嗜中性球含有 6 個以上的分葉)、大球性貧血、血球低下、神經學症狀，如：對稱性的感覺異常 (通常下肢比上肢常見)、步態不穩、或是認知功能下降。

血中維生素 B12 濃度大致可以分為以下三種範圍¹¹：

- 維生素 B12 > 300 pg/mL (221 pmol/L)：正常值，維生素 B12 缺乏的可能性小。
- 維生素 B12 介於 200-300 pg/mL (148-221 pmol/L)：邊緣值 (borderline)，可能有維生素 B12 缺乏，需要其他的檢驗方式來協助鑑別診斷。
- 維生素 B12 < 200 pg/mL (148 pmol/L)：過低，符合維生素 B12 缺乏。可另外加上額外的檢查來證實並尋找可能的病因。

維生素 B12 的吸收^{11,12}

維生素 B12 存在於食物當中，當食物進到胃以後，藉由胃蛋白酶 (pepsin) 在胃的酸性環境下作用，將食物中的維生素 B12 分解出來。分解出來的維生素 B12 會和唾液分泌的一種結合蛋白 R-binder (又叫做 haptocorrin) 結合成複合物。此複合物進入到十二指腸後，會被胰蛋

白酶 (pancreatic proteases) 水解，水解出的維生素 B12 在此處會和胃的壁細胞 (parietal cell) 所分泌的內在因子 (intrinsic factor, IF) 結合。當此維生素 B12-IF 複合物 (vit. B12-IF complex) 進入到迴腸 (ileum) 之後，會被小腸黏膜細胞上專屬的接受器 (cubilin- amnionless receptor) 所吸收，而後維生素 B12 會藉由一種蛋白質 multidrug resistance protein 1 (MRP1) 被運送到血液中。

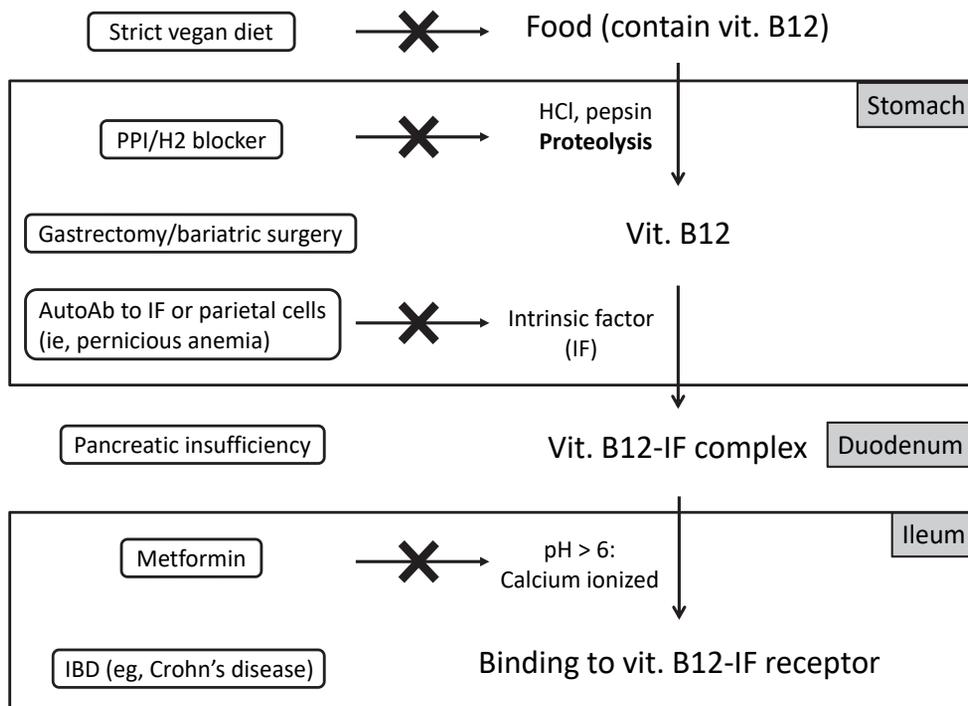
在血液中，維生素 B12 會先結合到 transcobalamin II (TC-II) 形成複合物，此複合物被運送至各個作用細胞後會被胞吞 (endocytosis) 入細胞內，之後維生素 B12 會在細胞內被釋放出來進行後續一連串的生理作用。

因此，在上述維生素 B12 的吸收途徑中任

一處出了問題，皆會造成維生素 B12 缺乏症 (圖一)¹³，例如：嚴格素食者、使用氫離子幫浦阻斷劑 (proton pump inhibitor, PPI) 而改變胃內酸鹼值者、做過減肥手術的患者……而 metformin 則是影響迴腸吸收 vit. B12-IF complex。

維生素 B12 的生理作用

維生素 B12 在作用細胞內被釋放出來之後 (圖二)，會進入粒線體作為輔酶，將 methylmalonyl CoA 轉變為 succinyl CoA，succinyl CoA 再進入檸檬酸循環 (citric acid cycle) 產生能量 adenosine triphosphate (ATP)，而 methylmalonyl CoA 的前驅物為 methylmalonic acid (MMA)；另外，維生素 B12 也會作為其他生理循環的輔酶

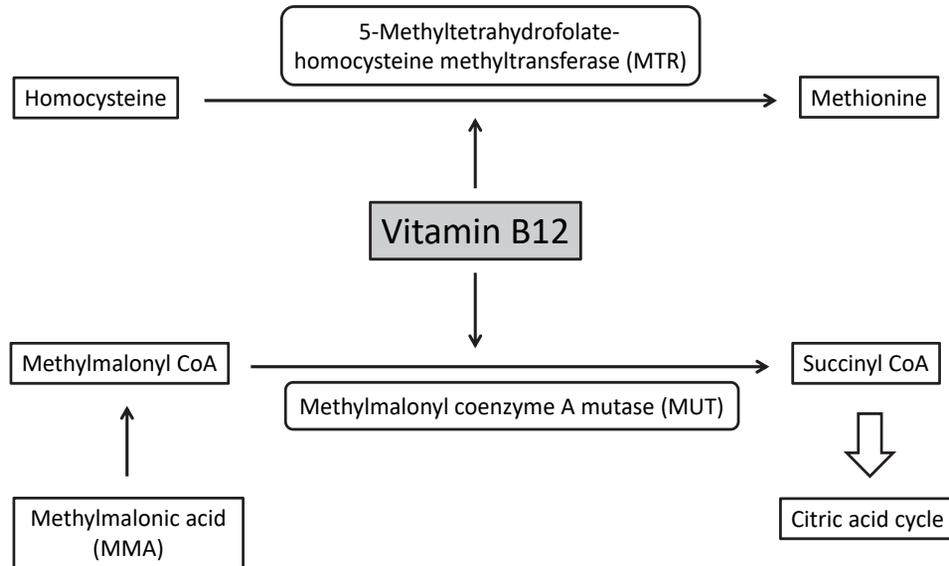


圖一：造成維生素 B12 缺乏的可能原因。

(1) 嚴格素食者無法從食物中獲得維生素 B12、(2) 使用氫離子幫浦阻斷劑 (PPI) 或組織胺阻斷劑 (H2 blocker) 的患者，因胃中酸鹼值改變，可能影響胃蛋白酶分解食物釋出維生素 B12；切胃或減肥手術的患者；有自體抗體攻擊內在因子 (意即有惡性貧血) 的病人會影響維生素 B12 和內在因子結合、(3) 胰蛋白酶分泌不足的病人，無法水解維生素 B12-haptocorrin 複合物，釋放維生素 B12 去和內在因子結合、(4) metformin 會造成細胞膜正電離子改變，影響迴腸細胞吸收 vit. B12-IF complex；一些發炎性腸疾病，如：克隆氏症的病人。

Vit. B12: vitamin B12, PPI: proton pump inhibitor, H2 blocker: histamine-2 blocker, HCl: Hydrochloric acid, AutoAb: autoantibody, IF: intrinsic factor, IBD: inflammatory bowel disease.

Adapted from "Neuroenhancement with vitamin B12-underestimated neurological significance," Gröber, U., K. Kisters, and J. Schmidt, 2013, *Nutrients*, 5(12), p. 5031-5045.



圖二：維生素 B12 的生理作用。

圖片上半部：homocysteine 經由酵素 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase (MTR) 和輔酶維生素 B12 的作用會轉變為 methionine

圖片下半部：當 methylmalonic acid (MMA) 轉變為 methylmalonyl CoA 後，會藉由酵素 methylmalonyl coenzyme A mutase (MUT) 和輔酶維生素 B12 變成 succinyl CoA，之後進入檸檬酸循環 (citric acid cycle)。

Adapted from "Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening?," Wong, C.W., 2015, Hong Kong Med J 2015, 21(2), p. 155-64.

將 homocysteine 轉變為 methionine，methionine 是用來維持神經系統的完整性^{12, 14}。若是產生維生素 B12 缺乏，MMA 和 homocysteine 的濃度將會提高。因此檢驗 MMA 和 homocysteine 可協助判斷是否有維生素 B12 缺乏，甚至 MMA 比起 homocysteine 更能精確反映出組織內的 B12 缺乏¹⁵。

Metformin 引起之維生素 B12 缺乏症

早在 1969 年，Berchtold 等學者就已經提出，即使 metformin 只短短使用 3 個月，也會造成維生素 B12 吸收不良¹⁶。到了 1971 年，Tomkin 等人則建議所有長期使用 metformin 的病人每年都應該要監測血中維生素 B12 的濃度¹⁷。

一、致病機轉

關於 metformin 造成維生素 B12 缺乏症的致病機轉有很多種說法：有的文獻認為，metformin 影響腸道蠕動或使得腸道細菌過度增生而降低維生素 B12 的吸收¹⁸。但目前最被廣

為接受的可能機轉為：metformin 會影響迴腸細胞膜上的正電進而排斥鈣離子結合，而 vit. B12-IF complex 需依靠鈣離子輔助才能接合到迴腸細胞上的專屬接受器 cubilin receptor，由此可知，metformin 干擾了維生素 B12 的吸收而造成維生素 B12 的缺乏¹⁹⁻²¹。

二、盛行率

Metformin 引起之維生素 B12 缺乏症的盛行率約從 5.8% 到 33%^{17, 22-24}。根據美國 1999 年到 2006 年的健康與營養調查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHNES) 顯示，維生素 B12 缺乏的比例在使用 metformin 的 575 位第二型糖尿病病人中有 5.8%，而沒有使用 metformin 的 1046 位病人中只有 2.2% ($p = 0.0002$)；另外，borderline vitamin B12 deficiency (148-221 pmol/L) 在使用 metformin 的病人中出現的機會也高於沒有使用 metformin 的病人 (16.2% vs. 5.5%, $p < 0.0001$)。同時，此調查還統計出使用 metformin 的病人發生維生素 B12 缺

乏的危險性是沒有使用的病人的 2.92 倍 (95% 信賴區間：1.28-6.66)；而 borderline vitamin B12 deficiency 的危險性是 2.16 倍 (95% 信賴區間：1.22-3.85)²⁴。

關於東方人的研究方面，2018 年香港明愛醫院發表了一篇回溯性研究，納入了 2011 到 2013 年間共 508 位糖尿病病人，其中 188 位使用到 metformin，這 188 位病人血中平均維生素 B12 濃度為 184 ± 149 pmol/L，相較於未使用 metformin 的病人血中平均濃度為 243 ± 163 pmol/L ($p < 0.001$)，明顯較低；此篇研究中將維生素 B12 濃度小於 150 pmol/L 定義為 B12 缺乏，使用 metformin 的病人共有 100 位符合，佔 53.2%，未使用 metformin 的病人有 99 位，僅佔 31% ($p < 0.001$)，而維生素 B12 缺乏的 metformin 使用者血中其維生素 B12 濃度為 97 ± 31 pmol/L，對比未使用 metformin 者為 113 ± 27 pmol/L ($p < 0.001$)，仍是低了不少²⁵。台灣中部為恭醫院在 2015 年發表的回溯性研究中探討飲食維生素 B12 攝取量和 metformin 對血清 B12 的影響，共回顧了 200 位糖尿病病人，其每日飲食平均維生素 B12 攝取量為 3.7 ± 2.6 $\mu\text{g}/\text{day}$ ，metformin 平均使用劑量為 1541 ± 893 mg/day，並定義維生素 B12 濃度小於 211 pg/mL 為缺乏，發現 B12 缺乏的病人比率並沒有隨著 metformin 使用的劑量提高而顯著增加 ($p = 0.232$)，血清 B12 的濃度也未因為 metformin 劑量較高而降低 ($p = 0.752$)²⁶。研究中提及會有這樣的結果，可能是因為台灣人平時從食物中攝取的維生素 B12 量皆有達到國人膳食營養素參考攝取量 (Dietary Reference Intakes, DRI) 的建議 $2.4\mu\text{g}/\text{day}$ ²⁶⁻²⁸。

在其他的試驗中，Hyperinsulinaemia: the Outcome of Its Metabolic Effects, a Randomized Controlled Trial (HOME trial) 是一篇進行了 52 個月的隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT)，其中納入了 390 位 30 至 80 歲的糖尿病病人，有 196 位使用 metformin，其他 194 位使用安慰劑²⁹；Mattijs Out 等專家對此篇 RCT 進行事後分析 (post hoc analysis)，檢測到使用 metformin 的病人血中 MMA 的濃度提升比使

用安慰劑的病人多出 0.039 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (95% 信賴區間：0.019-0.055, $p = 0.001$)；而且 metformin 的累積劑量 (cumulative dose = 公克 x 年) 越大，MMA 濃度越高¹⁰。另一篇發表在英國醫學期刊 (British Medical Journal, BMJ) 的研究，也針對 HOME trial 進行分析，發現使用 metformin 的病人除了維生素 B12 濃度較低之外，homocysteine 的血中濃度也比使用安慰劑的病人高出 5%，但無統計學上的明顯差異 (95% 信賴區間：-1%-11%, $P = 0.091$)³⁰。Wile 和 Toth 兩位學者分析了 2002 年 12 月到 2007 年 5 月間使用 metformin 至少六個月以上的糖尿病病人，metformin 使用者血中的 MMA 和 homocysteine 比起未使用者明顯較高，分別為 0.18 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 和 11.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ，而未使用者分別是 0.11 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 和 8.4 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (p 值皆 < 0.001)；而且 metformin 的累積劑量跟 MMA 和 homocysteine 濃度呈現正相關³¹。另一篇短期的隨機對照試驗也顯示，即使病人只使用了 16 週的 metformin，也能觀察到明顯的維生素 B12 下降、homocysteine 上升³²。特別的是，雖然文獻指出 homocysteine 上升會增加心血管疾病的風險³³，但目前並無研究證實 metformin 引起之維生素 B12 缺乏會提高罹患心血管疾病的機會。

有關神經病變的文獻，Wile 和 Toth 亦利用 Toronto Clinical Scoring System (TCSS) 和 The Neuropathy Impairment Score (NIS) 的評分代表神經病變的嚴重程度：TCSS 主要用來評估感覺缺損，NIS 則需同時評估肌力、感覺、反射，分數越高代表神經病變越嚴重。結果發現使用 metformin 的病人 TCSS 平均是 10 分，高於未使用 metformin 病人的 5 分；NIS 平均是 10 分，高於未使用者的 4 分；兩項分數的 p 值皆 < 0.001 ³¹。而另一篇觀察型研究甚至提到 metformin 使用的時間長短和周邊神經病變呈現正相關³⁴。但是，也有一些研究發現 metformin 即使會造成維生素 B12 缺乏，但對神經病變無顯著影響^{10, 35, 36}。Mattijs Out 等人認為可能是因為 metformin 雖然會造成維生素 B12 缺乏，提高神經病變的危險，但使用 metformin 可以控制血糖，減少糖尿病併發症和周邊神經的糖化

終產物，以達到神經保護的作用；在兩者相互影響之下，最終是否會產生神經病變仍無法確定，因此建議應該規則追蹤病人是否有維生素 B12 缺乏的相關症狀產生¹⁰。

三、危險因子

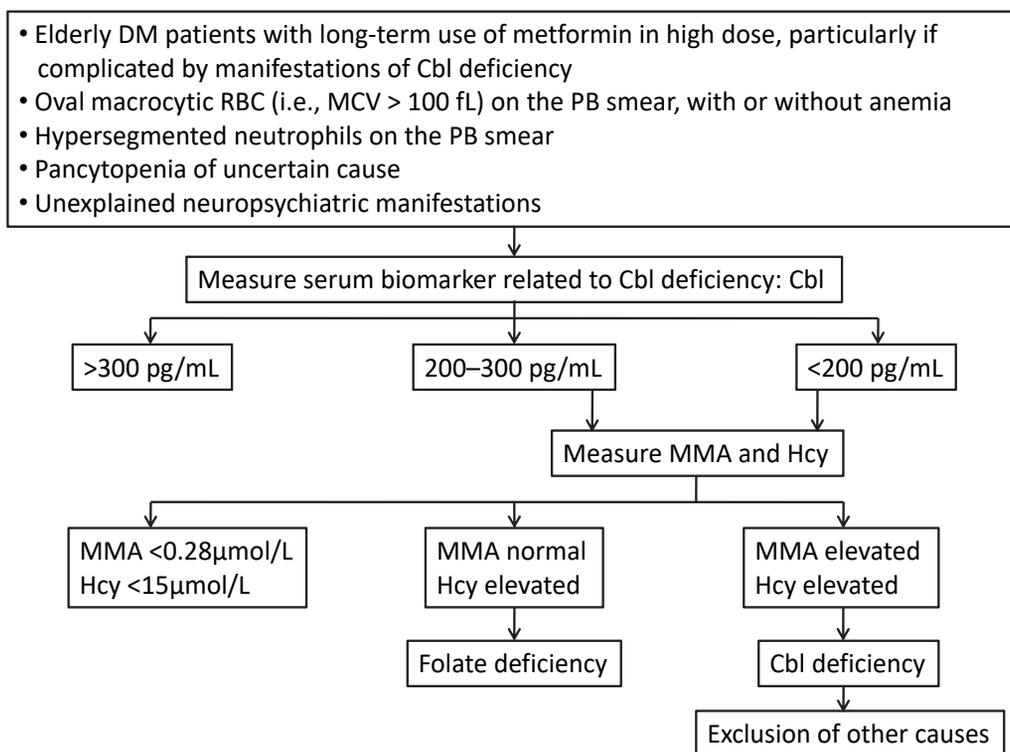
一篇由香港中文大學威爾斯親王醫院在 2006 年發表的巢式病例對照研究 (Nested Case-Control Study) 中發現，隨著 metformin 每天使用的劑量越高，越容易產生維生素 B12 缺乏，而且每天的使用劑量每多出 1 公克，就會增加 2.88 倍的危險性，甚至如果排除 borderline vitamin B12 deficiency 不算在內，B12 缺乏的發生機率更高達 3.75 倍。另外，此研究同時也提到，metformin 使用超過 3 年以上的病人，排除 borderline vitamin B12 deficiency 不算，有 2.39 倍的機會發生維生素 B12 缺乏³⁷。而前述提過的明愛醫院的回溯性研究也指出，每天 metformin 用量 1.5 公克以上的病人，發生維生素 B12 缺乏的機率是用量少於 1 公克的病人的

2.72 倍；此外，使用 metformin 二到四年的病人的發生機率，是使用小於兩年的病人的 2.75 倍，甚至如果使用超過四年的話，機率更是上升到 3 倍²⁵。由此可知，使用 metformin 的劑量越高、時間越久，發展出維生素 B12 缺乏的可能性越大。

四、診斷¹⁵

專家們建議如果臨床上有下列情形時 (圖三)：(一) 糖尿病病人長期使用高劑量的 metformin，尤其是合併有周邊神經病變時，(二) 周邊血液抹片出現大球性 (mean corpuscular volume, MCV > 100 fL) 紅血球，無論有沒有產生貧血，(三) 周邊血液抹片出現過多分葉的嗜中性球，(四) 不確定原因的全血球低下，(五) 無法解釋的神經學或精神症狀，都應檢測血中維生素 B12 的濃度。

當維生素 B12 < 200 pg/mL 或介於 200-300 pg/mL 之間時，仍需進一步檢測 MMA 和 homocysteine 的濃度：維生素 B12 越低，MMA



圖三：Metformin 引起之維生素 B12 缺乏的診斷流程。

DM: diabetes mellitus, Cbl: cobalamin, RBC: red blood cell, MCV: mean corpuscular volume, PB smear: peripheral blood smear, MMA: methylmalonic acid, Hcy: homocysteine.

和 homocysteine 會越高，當兩者同時都上升時，可診斷為維生素 B12 缺乏；之後再進行其他檢查排除 metformin 以外的可能因素，例如：檢測內在因子抗體，排除惡性貧血的可能。必須注意的是，因為檢查方式和病人的個體差異，如果檢測結果出現邊緣值而無明顯提高或降低時，建議重新進行評估。

另外也可檢測 holotranscobalamin 來判斷是否維生素 B12 缺乏。血中大約四分之一的維生素 B12 會和 transcobalamin 結合成複合物後被運輸到各個組織細胞，此複合物就叫做 holotranscobalamin。因此 holotranscobalamin 被認為可用來評估在細胞層級中是否有維生素 B12 缺乏，而且相較於直接檢驗維生素 B12，holotranscobalamin 在細胞層級診斷的敏感性更高。一篇橫斷式研究 (cross-sectional study) 提到，使用高劑量 metformin 的病人，驗到的 holotranscobalamin 濃度較低³⁸。

以上這些項目中，台灣健保目前有給付維生素 B12 和 homocysteine 的檢驗，可先測定血清中維生素 B12 的濃度，若有 borderline 或缺乏的狀況，再進一步確認 homocysteine 的高低 (圖三)。

五、治療

治療 metformin 引起的維生素 B12 缺乏，首先需考慮停止使用 metformin，換成其他藥物來控制血糖；另外可用口服、皮下注射或肌肉注射維生素 B12 等方式補充¹⁵。

開始補充維生素 B12 後，大約 10 天內能在貧血的病人身上觀察到血色素慢慢回升，約 8 週後回到正常範圍；10-14 天後過多分葉的嗜中性球會消失；神經學的異常則需 3 個月慢慢改善，到 6-12 個月時改善的程度最大，但仍需了解維生素 B12 缺乏的程度越嚴重、時間越久，可以改善的幅度越小¹⁵。

(一) 補充維生素 B12 的時間

補充的時間多久需根據病因來決定，如果病因不清楚或是不可逆的話，就需終身補充維生素 B12，也就是說，如果病人不適合停

止使用 metformin 的話，建議長期補充維生素 B12¹²。

(二) 補充維生素 B12 的途徑

一般而言，維生素 B12 補充的途徑依其缺乏的病因和其吸收過程是否受到影響來決定。若是吸收過程出了問題，建議每隔兩天肌肉注射 1000 微克補充一至兩個星期，之後改為每星期注射一次持續一個月，最後可調整為每月注射一次。如果想使用口服劑型，至少需每天服用 1000-2000 微克才能達到和針劑相同的效果，因為在濃度夠高的狀況下，維生素 B12 才有機會靠著如被動擴散 (passive diffusion) 等機轉吸收，而不依靠內在因子或迴腸作用^{12, 39-44}。

美國 NHNES 1999-2006 年的研究顯示使用 metformin 的病人如果有補充維生素 B12，其 B12 缺乏的盛行率會從 5.6% 下降至 5.3%，但統計學上無顯著差異 ($p = 0.9137$)；若細分來看，每天補充大於 6 微克維生素 B12 的病人比起每天補充 0-6 微克的病人，其 B12 缺乏的盛行率會從 14.1% 降至 1.8%，borderline vitamin B12 deficiency 的盛行率也會從 20.1% 降至 4.3%，呈現有意義的線性關係 ($p = 0.0273$)²⁴。另外有學者亦發現相似的結果，Elhadd 等人的研究顯示服用綜合維他命 (內含維生素 B12 約 6-25 微克) 對 borderline vitamin B12 deficiency 有保護效果，可降低 79% 的機率 (odds ratio: 0.21, 95% 信賴區間: 0.06-0.77)，但對於維生素 B12 缺乏雖然也能降低 75% 的機率，但無統計上顯著差別 (odds ratio: 0.25, 95% 信賴區間: 0.003-2.28)⁴⁵。

以長庚醫院為例，院內含有維生素 B12 的藥物包括注射劑型 -hydroxocobalamin 每支 1000 微克和口服劑型 -mecobalamin 每顆 500 微克、cobamamide 每顆 250 微克、vitamin B complex 每顆 5 微克 (洗腎病人才能開立)、Hi-Beston 每顆 5 微克 (需自費使用)。根據上述建議，使用針劑治療每月只要施打一針即可，但是如果要以口服藥物 mecobalamin 取代的話，每日需服用 2 到 4 顆才能達到治療效果，而用 cobamamide 的話需要的顆數更多。

(三) 鈣質的角色

Bauman 等專家研究了 21 位 30-60 歲正在服用 sulfonylurea 類降血糖藥的第二型糖尿病病人，其中 14 位將原本的藥物換成 metformin 後，使用至第 3 個月時開始補充口服碳酸鈣 (calcium carbonte) 每天 1.2 公克持續 1 個月，並檢驗血中的維生素 B12 和 holotranscobalamin。結果發現，使用 metformin 的病人 3 個月後維生素 B12 和 holotranscobalamin 就有明顯的下降；此時開始補充碳酸鈣 1 個月後，血中維生素 B12 的濃度雖然尚未明顯上升，但 holotranscobalamin 已有顯著提高 ($p < 0.05$)¹⁹。

但目前對於鈣質補充是否能改善維生素 B12 吸收不良避免缺乏仍是未定論，因此在尚未清楚維生素 B12 缺乏是否和 metformin 有關之前，不建議補充鈣質作為預防或治療病人的選擇¹⁵。

六、預防及監測

目前糖尿病學會的照護指引對於 metformin 引起之維生素 B12 缺乏這個部分，並沒有要求固定的年度詳細檢查。根據之前學者們的研究顯示，建議可在開始使用 metformin 後的 1-2 年時進行第一次的檢驗，之後則每年追蹤，包含血中 B12、MMA、和 homocysteine 的濃度。不過一旦發現維生素 B12 缺乏，後續鑑別診斷的過程及檢查可能產生很多花費，如果考量到經濟效益的話，可選擇在長期使用 metformin 的病人身上直接給予每年 1000 微克的針劑 B12 補充，開始治療後就不需再每年評估維生素 B12 的濃度^{15, 46}。

除此之外，因為 B12 缺乏導致神經學的症狀會比血液學的變化還早出現，且症狀常常很輕微不容易注意到，再加上神經病變究竟是因 metformin 引起的維生素 B12 缺乏造成或只是糖尿病併發症的自然進程，目前仍沒有明確可行的鑑別診斷方式，易造成臨床診斷上的困擾。但是神經病變一旦發生，即使治療 B12 缺乏也只能阻止病況惡化，並無法回到健康的狀態，因此建議長期使用 metformin 的病人，無論有沒有出現神經學症狀，都應該規則接受神經電生理學檢查 (electrophysiological study)¹⁵。

未來展望

Metformin 引起的維生素 B12 缺乏除了和 metformin 使用的時間和劑量有關之外，遺傳、基因、種族、複方劑型等因素是否會影響 B12 缺乏產生的機率和嚴重程度，目前仍無大型的研究討論；另外，隨著腎功能下降，metformin 的劑量依照學會指引建議需降低劑量，會不會因此降低 B12 缺乏的機率或是減輕其相關的血液學或神經學症狀，這些尚未明瞭的問題仍需等待未來更多的研究來釐清。

結 論

Metformin 使用的越久、劑量使用的越高，越有可能發生維生素 B12 缺乏。維生素 B12 缺乏可能會產生貧血、周邊神經病變等症狀。在這樣的病人身上，可考慮每年追蹤維生素 B12 的相關數據以及監測是否出現神經病變。診斷的過程也需記得排除其他造成維生素 B12 缺乏的病因，可使用的工具包含：MMA、homocysteine、holotranscobalamin、以及其他檢查。治療 metformin 引起的 B12 缺乏，建議使用針劑補充維生素 B12，但如果想以口服藥物取代的話，劑量應夠高才能達到相同的效果。

參考文獻

1. 社團法人中華民國糖尿病衛教學會。臺灣糖尿病年鑑 2019 第 2 型糖尿病。初版。台北市：社團法人中華民國糖尿病衛教學會，2019。
2. Sheen YJ, Hsu CC, Jiang YD, Huang CN, Liu JS, Sheu WHH. Trends in prevalence and incidence of diabetes mellitus from 2005 to 2014 in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2019; 118: S66-73.
3. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): S98-110.
4. Diabetes Association of the Republic of China(Taiwan). Executive summary of the DAROC clinical practice guidelines for diabetes care- 2018. *J Formos Med Assoc* 2019.
5. 社團法人中華民國糖尿病學會。2018 糖尿病臨床照護指引。初版。台北市：社團法人中華民國糖尿病學會，2019；77-93。
6. Chu CH, Hsu CC, Lin SY, Chuang LM, Liu JS, Tu ST. Trends in antidiabetic medical treatment from 2005 to 2014 in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2019; 118: S74-82.
7. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1577-85.

8. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164(11): 740-51.
9. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(4): 1754-61.
10. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3 year trial. *J Diabetes Complications* 2018; 32(2): 171-8.
11. Antony AC. Megaloblastic Anemias. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, and Anastasi J, eds. *Hematology: Basic principles and practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017: 514-45.
12. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017; 129(19): 2603-11.
13. Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12—underestimated neurological significance. *Nutrients* 2013; 5(12): 5031-45.
14. Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: Is it worth screening? *Hong Kong Med J* 2015; 21(2): 155-64.
15. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97(3): 359-67.
16. Berchtold P, Bolli P, Arbenz U, Keiser G. Disturbance of intestinal absorption following metformin therapy (observations on the mode of action of biguanides) [Article in German]. *Diabetologia* 1969; 5(6): 405-12.
17. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DAD. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *BMJ* 1971; 2(5763): 685-7.
18. Caspary WF, Zavada I, Reimold W, Deuticke U, Emrich D, Willms B. Alteration of bile acid metabolism and vitamin-B12-absorption in diabetics on biguanides. *Diabetologia* 1977; 13(3): 187-93.
19. Bauman WA, Shaw S, Jayatilke E, Spunge AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000; 23(9): 1227-31.
20. Carmel R, Rosenberg AH, Lau KS, Streiff RR, Herbert V. Vitamin B12 uptake by human small bowel homogenate and its enhancement by intrinsic factor. *Gastroenterology* 1969; 56(3): 548-55.
21. Schäfer G. Some new aspects on the interaction of hypoglycemia-producing biguanides with biological membranes. *Biochem Pharmacol* 1976; 25(18): 2015-24.
22. Ko SH, Ko SH, Ahn YB, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2014; 29(7): 965-72.
23. Qureshi S, Ainsworth A, Winocour P. Metformin therapy and assessment for vitamin B12 deficiency: Is it necessary? *Practical Diabetes* 2011; 28(7): 302-4.
24. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RSn, Garn JV, Oakley GP. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care* 2012; 35(2): 327-33.
25. Wong CW, Leung CS, Leung CP, Cheng JN. Association of metformin use with vitamin B12 deficiency in the institutionalized elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2018; 79: 57-62.
26. 林芷瑄、張文彬、戴德炎、楊淑惠。台灣某地區教學醫院使用 Metformin 糖尿病人飲食與血清維生素 B12 之探討。 *內科學誌* 2015; 26(6): 344-52。
27. 行政院衛生福利部國民健康署。國人膳食營養素參考攝取量及其說明。第七版。台北市：行政院衛生福利部國民健康署，2012。
28. 潘文涵。國民營養健康狀況變遷調查 102-105 年成果報告。衛生福利部國民健康署 2019; 47-50, 87-90.
29. Wulffélé MG, Kooy A, Lehert P, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(12): 2133-40.
30. de Jager J, Kooy A, Lehert 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; 340: c2181.
31. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 156-61.
32. Wulffélé 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 Intern Med* 2003; 254(5): 455-63.
33. Collaboration HS. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288(16): 2015-22.
34. Gupta K, Jain A, Rohatgi A. An observational study of vitamin B12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12(1): 51-8.
35. Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, et al. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2018; 13(10): e0204420.
36. Elhadd T, Ponirakis G, Dabbous Z, Siddique M, Chinnaiyan S, Malik RA. Metformin use is not associated with B12 deficiency or neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Qatar. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9(248).
37. Ting RZW, Szeto CC, Chan MHM, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006; 166(18): 1975-9.
38. Beulens JWJ, Hart HE, Kuijs R, Kooijman-Buiting AMJ, Rutten GEHM. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol* 2015; 52(1): 47-53.
39. Eussen SJPM, de Groot LCPGM, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: A dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005; 165(10): 1167-72.

40. Hathcock JN, Troendle GJ. Oral cobalamin for treatment of pernicious anemia? *JAMA* 1991; 265(1): 96-7.
41. Rajan S, Wallace JI, Brodtkin KI, Beresford SA, Allen RH, Stabler SP. Response of elevated methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(11): 1789-95.
42. Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: A single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25(12): 3124-34.
43. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: A systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006; 23(3): 279-85.
44. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, J. Vidal-Alaball, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(3).
45. Kancherla V, Garn JV, Zakai NA, et al. Multivitamin use and serum vitamin B12 concentrations in older-adult metformin users in REGARDS, 2003-2007. *PLoS One* 2016; 11(8): e0160802.
46. Mahajan R, Gupta K. Revisiting metformin: Annual vitamin B12 supplementation may become mandatory with long-term metformin use. *J Young Pharm* 2010; 2(4): 428-9.

Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency

Wan-Chia Hsu, Jung-Fu Chen, and Feng-Chih Shen

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine,
Kaohsiung, Taiwan*

In Taiwan, the incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus have increased year by year, suggesting the issue of controlling diabetes and its complications cannot be ignored. The treatments of diabetes include lifestyle modification and medication use. Current guideline from American Diabetes Association and Diabetes Association of the Republic of China (Taiwan) recommend dimethylbiguanide, also known as metformin, as first-line therapy for patients with type 2 diabetes concurrent with lifestyle intervention. Metformin has beneficial effects on glycemic control and preventing cardiovascular complications. Furthermore, it has no risk of hypoglycemia and weight gain. Despite these advantages, it is worth to note that some patients may have side effect such as gastrointestinal discomfort, rarely lactic acidosis, and potential for vitamin B12 deficiency. Vitamin B12 plays a role in DNA and RNA synthesis, hematopoiesis, and neuronal function; if it is lacking, hematological changes like anemia and neurological manifestation including peripheral neuropathy and cognitive decline may develop. The mechanism of metformin-induced B12 deficiency may result from interference of metformin in the absorption of vitamin B12 in the ileum. Many studies have demonstrated lower concentration of serum vitamin B12, higher concentration of serum methylmalonic acid and homocysteine, and more neuropathy in patients using metformin than non-users. Because vitamin B12 is important to physiology, regular screening for B12 deficiency and related symptoms is recommended for patients with long-term use of high-dose metformin. Once vitamin B12 deficiency is confirmed, excluding possible etiology other than metformin, persistent vitamin B12 supplement is required. (*J Intern Med Taiwan* 2020; 31: 266-275)