



Nutriëntenstatus bij metformine

Behandeling met metformine kan leiden tot een vitamine B₁₂-tekort. Met name als de behandeling langer duurt kan dit klinische gevolgen voor de patiënt hebben. Op welke klachten en bijwerkingen dienen arts en apotheker alert te zijn? En wat is mogelijk beleid bij een vitamine B₁₂-tekort door gebruik van metformine? Deze factsheet gaat daarop in.

Hoe werkt metformine?

Metformine is een oraal bloedglucoseverlagend middel. Het is het eerstekeusmiddel bij de medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus type 2. Metformine werkt volgens drie mechanismen:

1. vermindering van de glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse in de spieren
2. toename van de perifere gevoeligheid voor insuline en van het cellulaire glucosegebruik
3. remming van de resorptie van glucose

Daarnaast stimuleert metformine de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthetase en verhoogt metformine de transport-activiteit van alle typen van membraanglucosetransporters.

Wat zijn mogelijke gevolgen van gebruik van metformine?

Bij behandeling met metformine kan de patiënt een vitamine B₁₂-deficiëntie krijgen, met name als de behandeling langer duurt. In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie was na ruim vier jaar het risico op vitamine B₁₂-deficiency in de metforminegroep 7% groter dan in de placebogroep (De Jager J et al., 2010). Bij een serumconcentratie lager dan 148 pmol/l spreken we van een verlaagde vitamine B₁₂-spiegel. Er is onderscheid tussen een verlaagde vitamine B₁₂-spiegel zonder klinische verschijnselen (subklinische deficiëntie) en een verlaagde vitamine B₁₂-spiegel met klinische verschijnselen. Bij een verlaagde spiegel met klinische verschijnselen is er pas een tekort aan vitamine B₁₂. Klinische verschijnselen van vitamine B₁₂-tekort komen incidenteel voor bij laag-normale spiegels van 148-260 pmol/l (Wiersma et al., 2014). Vitamine B₁₂ (ook wel cobalamine genoemd) functioneert als co-enzym in het cellulair metabolisme. Vitamine B₁₂ is samen met foliumzuur betrokken bij de omzetting van homocysteïne in methionine via methylering. Methionine is nodig bij de synthese van thymine, een van de bouwstenen van DNA. Een tekort aan vitamine B₁₂ zorgt dus voor verstoring van de DNA-synthese. Een verstoorde methylering kan leiden tot neurologische stoornissen, zoals paresthesiën, ataxie en geheugenverlies. Daarnaast kan het leiden tot anemie.

Literatuur

- Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23(9):1227-31.
- European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for nutrients. Summary report 2017.
- Farmacotherapeutisch Kompas. Zie www.farmacotherapeutischkompas.nl. Geraadpleegd 30 januari 2018.
- Gezondheidsraad. Zie www.gezondheidsraad.nl. Geraadpleegd 30 januari 2018.
- GIP databank. Zie www.gipdatabank.nl. Geraadpleegd 30 januari 2018.
- Jager de 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. *BMJ* 2010;340:c2181.
- KNMP Kennisbank. Zie www.kennisbank.knmp.nl (alleen voor abonnees). Geraadpleegd 30 januari 2018.
- Niafar M, Hai F, Porhomayon J, et al. *Intern Emerg Med* 2015;10:93.
- Reinstatler L, Yan Ping Qi, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements. *Diabetes Care* 2012;35(2):327-333.
- Scientific Committee on Food & Scientific Panel on Dietetic Food Products NaA. Tolerable upper intake levels for vitamin and minerals. European Food Safety Authority 2006.
- Smeets T, Härmark L. Vitamine B12-tekort mogelijk na langdurig slikken PPI's. *Pharm Weekbl* 2015;150(27):18-20.
- Voedingscentrum. Zie www.voedingscentrum.nl. Geraadpleegd 30 januari 2018.
- Wiersma T, Woutersen-Koch HJ. NHG-Standpunt Diagnostiek vitamine-B12-deficiëntie. *Huisarts Wet* 2014;57(9):472-5.
- Wijk van MAM, Mel M, Muller PA, et al. NHG-Standaard Anemie. *Huisarts Wet* 2014;57(10):528-36.

Waarvoor ontstaat een vitamine B₁₂-deficiëntie door metformine?

Het distale deel van het ileum absorbeert vitamine B₁₂ gekoppeld aan het eiwit intrinsieke factor (IF), het vitamine B₁₂-IF-complex. Opname van het vitamine B₁₂-IF-complex is afhankelijk van calciumafhankelijke membraanreceptoren. Metformine interfereert met deze calciumafhankelijke receptoren en zorgt zo voor verminderde opname van het vitamine B₁₂-IF-complex.

Hoe herkent en behandelt u vitamine B₁₂-deficiëntie?

Diagnose

Een tekort aan vitamine B₁₂ kan leiden tot anemie, perifere neuropathie en geheugenproblemen. Niet-microcytaire anemie en neurologische symptomen, in het bijzonder paresthesieën en ataxie zijn indicaties voor de bepaling van vitamine B₁₂. Bij gebruikers van metformine dient u eerder aan een vitamine B₁₂-tekort te denken. Helaas is er geen standaardtest waarmee een vitamine B₁₂-deficiëntie met zekerheid kan worden aangetoond als oorzaak van de klachten.

Behandeling

Bij patiënten met klinische verschijnselen en een vitamine B₁₂-serumconcentratie lager dan 148 pmol/l bestaat de behandeling uit 1000 µg vitamine B₁₂ per dag (Wiersma et al., 2014). De patiënt kan vitamine B₁₂ in de vorm van cyanocobalamine oraal als tablet innemen. De tabletten zijn zonder recept bij de apotheek of drogist verkrijgbaar. Patiënten moeten er wel op letten dat de tabletten de juiste dosering hebben, omdat ook lagere doseringen te koop zijn. Als vanwege de ernst van de klachten een snelle normalisering van de vitamine B₁₂-spiegels gewenst is, zijn injecties hydroxocobalamine geïndiceerd.

Bij een vitamine B₁₂-serumconcentratie tussen 148 en 250 pmol/l is een vitamine B₁₂-deficiëntie onwaarschijnlijk, maar niet uit te sluiten. Ook een methylmalonzuurbepaling geeft dan geen zekerheid. De arts kan bij patiënten met klachten en een vitamine B₁₂-serumconcentratie tussen 148 en 250 pmol/l starten met een proefbehandeling met oraal 1000 µg vitamine B₁₂ in de vorm van cyanocobalamine per dag. De klachten moeten dan binnen enkele maanden verdwijnen (Wiersma et al., 2014). Bij onvoldoende effect dan wel niet verdragen van cyanocobalamine, of bij ernstige anemie komt parenterale toediening van hydroxocobalamine in aanmerking (Farmacotherapeutisch Kompas, 2018).

Controle van de vitamine B₁₂-serumconcentratie tijdens vitamine B₁₂-suppletie is niet zinvol, omdat deze altijd stijgt. Omdat een te veel aan vitamine B₁₂ niet wordt opgenomen vanuit het maag-darmkanaal, is de kans klein op nadelige effecten door te veel inname.

Het is belangrijk dat u metformine-gebruikers informeert dat langdurig gebruik van metformine kan leiden tot vitamine B₁₂-deficiëntie en wat daarvan de gevolgen kunnen zijn.

Op dit moment zijn geen studies bekend over het preventief gebruik van vitamine B₁₂-supplementen bij gebruik van metformine.

Gebruik van supplementen en therapeutische dosering vitamine B₁₂

Voor mannen en vrouwen vanaf 19 jaar is de dagelijks aanbevolen hoeveelheid vitamine B₁₂ 2,8 µg. Voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, is de aanbevolen hoeveelheid 3,2 en 3,8 µg. Er is geen aanvaardbare bovengrens opgesteld voor vitamine B₁₂ (Gezondheidsraad; EFSA, 2017). De therapeutische dosering vitamine B₁₂ is vele malen hoger dan de dagelijks aanbevolen hoeveelheid. Er zijn vitamine B₁₂-supplementen beschikbaar met een dosering van 1000 µg. Daarnaast zijn er multivitaminen waarbij de dosering van de vitamines is afgestemd op de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

Bijwerkingen melden?

Het is belangrijk dat u bijwerkingen van metformine meldt bij het Bijwerkingencentrum Lareb (www.lareb.nl). Het kan hier ook gaan om al bekende bijwerkingen, die niet eerder in verband werden gebracht met een negatieve invloed op de nutriëntenstatus. Bovendien kan het risico op bijwerkingen verhoogd zijn als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die ook een negatieve invloed op de nutriëntenstatus hebben. Sommige bijwerkingen van een geneesmiddel komen pas aan het licht als het geneesmiddel in de praktijk door veel patiënten wordt gebruikt. Of de bijwerkingen treden pas na langdurig gebruik op. Door het tijdig herkennen en melden van bijwerkingen kan er adequaat medisch gehandeld worden. Informeer daarom ook de gebruikers van metformine over de bijwerkingen en de risico's van vitamine B₁₂-deficiëntie als gevolg van het gebruik van metformine.

Deze factsheet is opgesteld door het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) in samenwerking met NPN.

Meer weten? www.npninfo.nl | NPN