

Metformin kan leda till brist på vitamin B12 och magnesium



Av Hans-Erik Johansson,
överläkare, med.dr,
Bariatrisk mottagning,
Kirurgkliniken,
Falu lasarett



Arvo Hänni,
överläkare, med.dr,
Bariatrisk mottagning,
Kirurgkliniken,
Falu lasarett

Typ 2-diabetes (T2DM) ökar i prevalens, och behandling med metformin tillsammans med livsstilsförändringar är förstahandsåtgärd. Metformin har unika egenskaper utan egentlig risk för hypoglykemi samt har visats minska kardiovaskulär sjuklighet och död.¹

Långtidsmedicinering med metformin, speciellt i högre doser, är dock förenad med sänkta plasmakoncentrationer av vitamin B12. Det finns dessvärre få nationella eller lokala kliniska riktlinjer för provtagning avseende B12-brist vid samtidig metforminbehandling.

Magnesium (Mg) fungerar som ett koenzym och medverkar i en rad enzymatiska processer och så även när det gäller glukosmetabolismen. Sänkta plasmakoncentrationer av Mg har noterats vid insulinresistenta tillstånd som T2DM men även vid inflammation och kardiovaskulär sjukdom.²

Metforminbehandling kan i sig medföra en sänkning av Mg-koncentrationerna i plasma. Rutinmässig provtagning avseende B12 och Mg kan därför rekommenderas vid metforminbehandling av patienter med T2DM.

Riktlinjer saknas när det gäller B12-brist vid metforminbehandling

Aktuella kliniska riktlinjer saknas eller är få. Det har också diskuterats om kobalamin(B12)-koncentrationen i serum är det optimala instrumentet för att avgöra om ett fullgott vitaminstatus föreligger. Andra biomarkörer, som homocystein, har föreslagits framför allt då B12-nivåerna ligger i gränsområdet.

Att identifiera B12-brist är kliniskt relevant då tillståndet kan leda till anemi, neuropati och kognitiva/mentala manifestationer.³ Flera olika mekanismer har föreslagits som orsaker till det försämrade upptaget av B12. Man antar att metformin motverkar och interfererar med den kalciumberoende intrinsic factor/B12-komplexbindningen till cubilinreceptorn i ileum och på så sätt hämmar upptaget av B12.⁴

Kalciumsupplement som tillägg till metforminbehandling vid sänkta B12-nivåer har visat sig höja eller normalisera B12-nivåerna.⁵ Efter en systematisk genomgång och metaanalys av 26 artiklar fann Chapman och medarbetare att metformin inom loppet av några månader sänker B12 signifikant med i storleksordningen 60 pmol/l.⁶



Vid en granskning genomförd 2015 av Socialstyrelsen konstaterades att metforminbehandling vid T2DM ökar risken för låga nivåer av B12 med ökad risk för pernicios anemi och perifera nervskador. Konsensus har uppnåtts kring att metforminbehandling kan medföra en sänkning av B12-nivåerna med 20 procent och man föreslår att man låter analysera B12-nivåerna vartannat år, en provtagning som man menar medför större nytta än olägenhet. Detta baseras på tre randomiserade kontrollerade studier med en längsta uppföljningstid om 4,3 år.⁷⁻⁹

Graden av glukosintolerans kan ha betydelse när det gäller B12-rist. En indisk studie har rapporterat fallande prevalensgrad av B12-rist från T2DM, prediabetes till normal glukostolerans (18,7 procent, 15 procent respektive 13,7 procent).¹⁰

Flera tidigare studier har rapporterat prevalensen av B12-rist i storleksordningen 10–20 procent hos patienter med T2DM mot kanske 5–10 procent i allmänbefolkningen.¹¹ Från min egen vardag där jag behandlar patienter med T2DM och följer upp detta är mitt intryck att B12-rist inte är så vanligt och speciellt inte kliniska manifestationer av sådan.

En genomgång av egna obesa patienter i en retrospektiv studie på bariatrisk mottagningen vid Kirurgkliniken i Falun visade en prevalens av B12-rist (≤ 150 pmol/l) hos 5 procent och lågt B12 (≤ 200 pmol/l) hos 10 procent av metforminbehandlade patienter med T2DM.

I kontrollgruppen med obesa icke-diabetiker var prevalensen ungefär hälften så stor.¹² I denna studie var diabetesdurationen $6,4 \pm 5,6$ år och genomsnittsdosen metformin $1\,848 \pm 896$ mg. Metformindoser på 2 000 mg eller mer och längre sjukdomsduration (≥ 4 år) ökar risken för B12-rist.^{13,14}

Slutsats

Efter start av metforminbehandling finns stöd för provtagning av B12, då denna behandling kan sänka B12-nivåerna upp emot 20 procent inom loppet av några veckor/månader. Återkommande provtagning över tid rekommenderas också, speciellt vid lång sjukdomsduration och höga metformindoser. Det vore önskvärt med nationella riktlinjer kring hur vitamin B12-status ska monitoreras under metforminbehandling.

Magnesiumbrist

Magnesium (Mg) är inblandat i många steg i glukosmetabolismen. Lågt Mg är vanligare hos patienter med T2DM än hos icke-diabetiker och är också associerat med insulinresistens och kardiovaskulär sjukdom.^{2,15} Höglin och medarbetare har tidigare rapporterat en signifikant ökning i totalmortalitet när lågt Mg lades till traditionella riskfaktorer hos patienter med T2DM.¹⁶

I vår egen studie med 147 patienter från bariatrisk mottagningen vid Kirurgkliniken i Falun hade patienter med T2DM som behandlades med metformin ett p-Mg på $0,76 \pm 0,07$ mmol/l mot kontrollgruppen (icke-diabetiker) $0,82 \pm 0,06$ mmol/l ($p < 0,001$).¹²





Det förelåg ingen skillnad i kreatininnivåer. Vid hyperglykemi ökar den renala utsöndringen av Mg, vilket medför sänkta koncentrationer av p-Mg. Njurinsufficiens kan å andra sidan leda till förhöjda koncentrationer av p-Mg.

Längre diabetesduration var associerat med lägre p-Mg, men också med högre metformindos. I en subgrupp bestående av 26 icke-metforminbehandlade patienter med T2DM var Mg-koncentrationerna jämförbara med de man fann hos icke-diabetiker ($0,81 \pm 0,06$ mmol/l).

SLUTSATS

Vid T2DM är det vanligt med sänkta magnesiumkoncentrationer, och metforminbehandling kan i sig bidra ytterligare till detta. Det samband som påvisats mellan sänkta magnesiumkoncentrationer i cirkulationen och kardiovaskulär sjuklighet och död kan motivera monitorering av p-Mg vid T2DM med eller utan metforminbehandling.

Intressekonflikter: Inga uppgivna

Referenser

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-1589.
2. Peters KE, Chubb SA, Davis WA, Davis TM. The relationship between hypomagnesemia, metformin therapy and cardiovascular disease complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *PLoS One* 2013;8(9):e74355.
3. Fogelman Y, Kitai E, Blumberg G, Golan-Cohen A, Rapoport M, Carmeli E. Vitamin B12 screening in metformin-treated diabetics in primary care: were elderly patients less likely to be tested? *Aging Clinical and Experimental Research* 2016.
4. Ahmed MA. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences* : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe Canadienne des Sciences Pharmaceutiques. 2016;19(3):382-398.
5. Bauman WA, Shaw S, Jayatilake E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23(9):1227-1231.
6. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2016;42(5):316-327.
7. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, van der Kolk J, Bets D, 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 (Clinical research ed)* 2010;340:c2181.
8. Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, 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. *Journal of Internal Medicine* 2003;254(5):455-463.
9. Leung S, Mattman A, Snyder F, Kassam R, Meneilly G, Nexo E. Metformin induces reductions in plasma cobalamin and haptocorrin bound cobalamin levels in elderly diabetic patients. *Clinical Biochemistry* 2010;43(9):759-760.
10. Jayashri R, Venkatesan U, Rohan M, Gokulakrishnan K, Shanthi Rani CS, Deepa M, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in South Indians with different grades of glucose tolerance. *Acta Diabetologica* 2018;55(12):1283-1293.
11. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Internal and Emergency Medicine* 2015;10(1):93-102.
12. Wahlen A, Haenni A, Johansson HE. Do we need to measure vitamin B12 and magnesium in morbidly obese patients with type 2 diabetes mellitus? *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy* 2017;10:151-154.
13. Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Bin Rashed AM, 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.
14. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(4):1754-1761.
15. Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review. *Biol Trace Elem Res* 2010;134(2):119-129.
16. Haglin L, Tornkvist B, Backman L. Prediction of all-cause mortality in a patient population with hypertension and type 2 DM by using traditional risk factors and serum-phosphate,-calcium and-magnesium. *Acta Diabetologica* 2007;44(3):138-143.