

Publisert: 5.12.2011

Vitamin B12 og metforminbehandling

Spørsmål til RELIS:

Pasient i 50-årene med diabetes, hypertensjon og vitamin B12-malabsorpsjon har fortalt sin lege at hun gjennom diabetesforeningen har fått beskjed om at vitamin B12-injeksjon med cyanokobalamin (Betolvex) og metformin ikke skal brukes sammen. Pasienten skal ha snakket med produsenten, og de skal ha sagt at hun ikke må bruke disse to medikamentene samtidig. Det har hun imidlertid gjort over lang tid. Legen vet at metformin kan redusere opptak av vitamin B12, men har ikke funnet noe som skulle tilsa at det er farligere enn det. Vet RELIS noe mer om dette?

Kobalaminsubstitusjon ved injeksjon

Kobalamin (vitamin B12) kan ikke lages i kroppen og må derfor tilføres gjennom kosten. Det finnes bl.a. i kjøtt og melkeprodukter (1). Kobalamin er viktig for DNA- og myelinsyntesen, celledeling, normal vekst og normal erythropoiese. Syntetisk kobalamin kan omdannes til koenzym som er essensiell for omdannelsen av metylmalonat til suksinat og syntesen av metionin fra homocystein (2). Det er flere ulike kobalaminpreparat på markedet: Cyanokobalamin (Vitamin B12®), cyanokobalamin-tanninkompleks (Betolvex®) og hydroksokobalamin (Vitamin B12 Depot®) (3). Betolvex® gis ved etablert kobalaminmangel, det være seg mangel på intrinsisk faktor, feilernæring eller malabsorpsjon, eller profylaktisk etter ventrikelreseksjon. Vedlikeholdsbehandlingen er 1 mg intramuskulært hver 3. måned. Fra administrasjonsstedet vil cyanokobalamin frigis langsomt til blod- og vævsvesken de neste månedene etter en rask plasmakonsentrasjonstopp like etter administrasjon (4).

Metforminrelatert kobalaminmangel

Inntak av metformin kan gi nedsatt tarmabsorpsjon av kobalamin fra kosten (2,5). Mulige mekanismer kan være redusert sekresjon av intrinsisk faktor, redusert opptak av komplekset bestående av kobalamin og intrinsisk faktor, endret motilitet i magesekken samt bakteriell overvekst (2). Kobalaminopptaket i fra tarm er vist å være en kalsiumavhengig prosess, og det er foreslått at metformin reduserer tilgangen på kalsium lokalt slik at vitaminopptaket hemmes (6). Redusert serumkonsentrasjon av kobalamin finnes hos opptil 30 % av pasienter som langtidsbehandles med metformin, men klinisk signifikant mangel oppstår vanligvis ikke dersom pasientene har et adekvat kobalamininntak i kosten. Økt risiko for metforminrelatert mangelsykdom forekommer hos eldre, vegetarianere, ved høy metformindose og ved langvarig metforminbruk (over 3 år). En kilde anbefaler metforminbrukere å ta årlige biokjemiske kontroller med tanke på utvikling av kobalaminmangel (2). Norske pasienter har et høyt inntak av kjøtt og dermed et høyt inntak av kobalamin og det er mulig at de er mindre utsatt for den negative effekten av metformin. Det er derfor foreslått at biokjemisk testing for kobalaminmangel kun er indisert hos utvalgte pasienter etter lengre tids metforminbehandling (7).

Interaksjonspotensialet mellom metformin og cyanokobalamin til injeksjon

Det er ved litteratursøk og søk i interaksjonsdatabaser ikke funnet beskrevet kjent interaksjon mellom metformin og cyanokobalamin til injeksjon.

Biokjemiske prøver for vurdering av intracellulær kobalaminmangel

Måling av kobalamin hos pasienter som blir substituerte med jevnlig kobalamininjeksjoner er ikke vist å ha noen diagnostisk verdi. Intracellulær kobalaminmangel kan dessuten foreligge til tross for høye serumverdier av kobalamin. Det anbefales å måle metabolittene metylmalonat og homocystein som er etablerte markører for kobalaminmangel. Konsentrasjonene av disse vil øke ved synkende konsentrasjon av kobalamin. Normalverdier regnes som konsentrasjoner under henholdsvis 0,26 µmol/l og 15 µmol/l. Ved fortolkningen av disse prøvene bør en være klar over at folatmangel kan også gi en økning av homocysteinkonsentrasjonen og nedsatt nyrefunksjon kan øke begge konsentrasjonene (8).

Kontakt med legemiddelprodusenten

Produsenten har blitt kontaktet for å få en ny uttalelse om Betolvexinjeksjoner ved samtidig metforminbruk, men endelig tilbakemelding har ikke kommet i skrivende stund.

Konklusjon:

Det finnes ingen kjent interaksjon mellom metformin og cyanokobalamin til injeksjon ved søk i interaksjons- eller litteraturl databaser. Redusert absorpsjon av kobalamin fra tarm kan potensielt føre til kobalaminmangel. Biokjemisk testing for kobalaminmangel kan være indisert hos utvalgte pasienter etter langtidsbruk med metformin. Hos pasienter med kjent kobalaminmangel som blir substituerte med jevnlig kobalamininjeksjoner, vil ikke bestemmelse av kobalaminnivåene i blod ha noen verdi. Måling av metylmalonat og homocystein kan brukes for å finne intracellulær kobalaminmangel.

Referanser

1. Kasper DL, Braunwald E et al, editors. Harrison's principles of internal medicine 2005; 16th ed.: 602.
2. Natural Medicines Comprehensive Database. Vitamin B12. <http://www.naturaldatabase.com/> (6. oktober 2011).
3. Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell. L4.1.2.1 Cyanokobalamin, hydroksokobalamin. <http://www.legemiddelhandboka.no/> (12. oktober 2011).
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Betolvex. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 24.06.2009).
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) Metformin. <http://www.legemiddelverket.no/legemiddelsok> (Sist endret: 13.01.2010).
6. Bauman WA, Shaw S et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorpsjon induced by metformin. Diabetes Care 2000; 23: 1227-31.
7. Carlsen SM. Metformin og vitamin B12-mangel. Tidsskr Nor Legeforen 2007; 127: 764.
8. Ueland PM, Schneede J. Måling av metylmalonsyre, homocystein og metionin ved kobalamin- og folatmangel og homocysteinuri. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 690-3.