Metformin verursacht Vitamin B12-Mangel

r -- 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 (20. Mai); 340: c2181
[LINK]

Zusammenfassung: Markus Häusermann

Metformin (Glucophage® u.a.) gilt wegen seiner günstigen Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität als Basismedikament bei Typ-2-Diabetes. Weniger bekannt ist, dass es via Resorptionshemmung einen Vitamin-B12-Mangel verursachen kann. Eine randomisierte Multizenterstudie über die Langzeitwirkungen von Metformin (HOME) bot die Gelegenheit, dessen Auswirkungen auf den Vitamin-B12- und Folsäurestoffwechsel zu untersuchen. 390 30- bis 80-jährige Männer und Frauen mit Typ-2-Diabetes, die alle zusätzlich mit Insulin behandelt wurden, erhielten nach einer Auswaschphase von 12 Wochen ohne orale Antidiabetika täglich entweder 3mal 850 mg Metformin oder entsprechende Placebotabletten.

Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 52 Monaten konnten die Daten von 256 Diabeteskranken ausgewertet werden. Im Vergleich mit Placebo fiel unter Metformin der Vitamin-B12-Blutspiegel um 19% ab, während der Homozysteinspiegel als Marker für einen Vitamin-B12-Mangel um 5% anstieg; die Serumfolsäurekonzentration wurde durch Metformin nicht signifikant beeinflusst. Bei Studienende hatten unter Metformin 10% der Personen einen Vitamin-B12-Mangel (Serumspiegel unter 150 pmol/l) und 18% einen grenzwertig tiefen Vitamin-B12-Serumspiegel (150 bis 220 pmol/l); unter Placebo waren dies 3% bzw. 7%, gleich viele wie bei Studienbeginn. Die «number needed to harm» über 4,3 Jahre betrug damit 14 für einen Vitamin-B12-Mangel und 9 für einen grenzwertigen Serumspiegel. Für die Studienverantwortlichen ist damit bewiesen, dass Metformin bei einer Langzeitbehandlung sehr häufig einen Vitamin-B12-Mangel verursacht. Sie empfehlen deshalb unter Metformin regelmässige Kontrollen des Vitamin-B12-Serumspiegels.

Über einen Vitamin-B12-Mangel als Nebenwirkung von Metformin wurde bisher kaum gesprochen; dabei ist die «number needed to harm» von 14 auf 4,3 Behandlungsjahre erschreckend klein. Bei meist lebenslänglicher Einnahme von Metformin wird ein grosser Teil der Kranken einmal einen Vitamin-B12-Mangel und dadurch möglicherweise eine Verschlimmerung der diabetischen Neuropathie riskieren. In einer neuen Langzeit-Kohortenstudie korrelierte die kumulative Metformindosis eng mit den Neuropathiescores und invers mit den Vitamin-B12-Spiegeln.1 Deswegen sollten wir unter Metformin die Vitamin-B12-Spiegel regelmässig kontrollieren und bei tiefen Werten grosszügig substituieren, denn diese Therapie ist billig und praktisch nebenwirkungsfrei.

Zusammengefasst von Markus Häusermann

1 Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care 2010 (Januar); 33: 156-61