

# Metformin

Citation for published version (APA):

Out, M. (2018). *Metformin: Pharmacogenetics and Metabolic Effects*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Gildeprint Drukkerijen. <https://doi.org/10.26481/dis.20180709mo>

## Document status and date:

Published: 01/01/2018

## DOI:

[10.26481/dis.20180709mo](https://doi.org/10.26481/dis.20180709mo)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Valorisatie

Metformine staat al jaren bekend om zijn gunstige effecten bij de behandeling van diabetes mellitus type 2. Bijwerkingen, vooral maag-darm klachten, zijn meestal mild en onschuldig. Wel wordt metformine al tientallen jaren gelinkt aan een tekort aan vitamine B12. Hoofdstuk 2 beschrijft niet alleen belangrijke aanwijzingen dat metformine ook op weefselniveau een tekort aan vitamine B12 veroorzaakt, maar dat dat ook gepaard gaat met een toename van zenuw schade. In dit proefschrift adviseer ik daarom om metforminegebruikers te screenen op vitamine B12-deficiëntie. Een voorstel hoe een dergelijke screening kan verlopen geef ik in de beschouwing (hoofdstuk 8). Een screening heeft echter ook nadelen, bijvoorbeeld de kosten die er aan verbonden zijn. De meest praktische en wellicht kosteneffectieve oplossing zou zijn om vitamine B12 toe te voegen aan metformine.

We hebben een serieuze poging gedaan om een dergelijk preparaat te laten ontwikkelen met een traject richting patentering vanuit het Bethesda Diabetes Research Center te Hoogeveen. Helaas stuiten we daarbij op een aantal beperkingen van de hedendaagse gezondheidszorg. Om de meerwaarde van een nieuw medicijn aan te tonen is een fase 3 onderzoek nodig. Fase 3 onderzoeken zijn vanzelfsprekend belangrijk om ervoor te zorgen dat alleen effectieve en veilige nieuwe medicijnen op de markt verschijnen. De vraag is of de eis om fase 3 onderzoek uit te voeren bij het ontwikkelen van een “Metformine Plus” tablet zijn doel niet voorbij schiet. Het uitvoeren van een dergelijk onderzoek is kostbaar. Patenten waarin de bereiding van een tablet met metformine en vitamine B12 beschreven wordt blijken bovendien gemakkelijk te omzeilen. Hierdoor is de kans om de ontwikkelkosten terug te verdienen te klein en het ontwikkelen van Metformine Plus daarmee onaantrekkelijk voor een fabrikant. Deze beperkingen maken een voor de hand liggende en kosteneffectieve oplossing helaas moeilijk haalbaar.

Hoofdstuk 3 beschrijft dat metformine geen invloed heeft op het vitamine D gehalte, waarmee screening op vitamine D-deficiëntie niet geïndiceerd is bij metforminegebruikers.

Eén van de gunstige effecten van metformine is de bescherming tegen gewichtstoename. Tot dusver werd gedacht dat deze bescherming verklaard kan worden doordat patiënten door het gebruik van metformine minder eetlust krijgen. Hoofdstuk 4 beschrijft echter dat patiënten in de metforminegroep niet minder gaan eten dan patiënten in de placebogroep en dat er dus een andere verklaring moet zijn. Nog altijd zijn niet alle mechanismen van metformine bekend. Wellicht kan verder onderzoek naar het beschermende effect van

metformine tegen gewichtstoename bijdragen in de ontwikkeling van nieuwe medicijnen in de moeilijke strijd tegen overgewicht.

De prevalentie van obesitas en morbide obesitas, en daarmee diabetes mellitus type 2, neemt nog altijd toe. De afgelopen decennia heeft de behandeling zich teveel geconcentreerd op negatieve voedingsadviezen (wat een patiënt dient te vermijden) en de medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus type 2. Gelukkig komen er de laatste tijd steeds meer initiatieven die gericht zijn op voorkomen en/of genezen van diabetes mellitus type 2, zoals “Keer Diabetes Om”,<sup>1</sup> “Arts en Voeding”<sup>2</sup> en “Voeding Leeft”.<sup>3</sup> Bij deze initiatieven wordt niet alleen aandacht besteed aan positieve voedingskeuzes, bewegingsadviezen en cognitieve gedragstherapie, maar wordt ook aangestuurd op zeer noodzakelijke maatschappelijke veranderingen.

Hoofdstuk 5 tot en met 7 beschrijven resultaten van analyses naar de invloed van genetische variatie op de effecten van metformine. Bij genetische studies wordt meestal gedacht aan grote aantallen patiënten. Hoofdstuk 5 toont aan dat een genetische studie ook in een gerandomiseerde placebogecontroleerde trial als de HOME studie toch heel interessante bevindingen kan opleveren, terwijl dit soort onderzoek doorgaans in grote populatiestudies plaatsvindt. Vanzelfsprekend geeft de samenwerking van het Metformine Genetics (MetGen) consortium een veel grotere power. Hoofdstuk 7 beschrijft dat het al dan niet hebben van een variant in het *SLC2A2* gen een verschil in behandeling kan geven ter grootte van het effect van 550 mg metformine of de helft van het effect van een DPP4-remmer. Mijn verwachting is dat in de diabeteszorg binnen tien jaar op grote schaal gebruik gemaakt zal gaan worden van genetische profielen, waarmee inschatting gemaakt kan worden of patiënten beter zullen reageren op metformine of bijvoorbeeld een GLP1-analoog en SGLT2-remmer. Hoewel dit misschien nog als toekomstmuziek of wellicht science fiction mag klinken, toonde recente berichtgeving aan dat in het Leids Universitair Medisch Centrum inmiddels de eerste stappen in de dagelijkse praktijk gezet worden.<sup>4</sup>

## REFERENCES

1. Keer Diabetes Type 2 om; available at: <https://keerdiabetesom.nl/>. Accessed April/23, 2018.
2. Arts en Voeding; available at: <http://www.artsenvoeding.nl/>. Accessed April/23, 2018.
3. Voeding Leeft; available at: <https://voedingleeft.nl/>. Accessed April/23, 2018.
4. Leids ziekenhuis gaat dna-informatie van patiënt delen; available at: <https://www.volkskrant.nl/>.