



Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes tidsskriftet@legeforeningen.no

Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.

Metformin og vitamin B₁₂-mangel

I Tidsskriftet nr. 1/2007 er Fedon Lindberg bekymret for at metformin kan redusere serumnivåene av vitamin B₁₂ og øke homocysteinnivåene (1). Han mener at vitamin B₁₂-mangel er en vanlig bivirkning og anbefaler rutinemessig bestemmelse av vitamin B₁₂, homocystein og metylmalonsyre hos metforminbehandlede diabetikere.

Det har lenge vært kjent at metformin kan redusere serumnivåene av vitamin B₁₂ (2). Opprinnelig antok man at årsaken var endret tarmmotilitet og/eller bakteriell overvekst med økt intraluminalt forbruk av vitamin B₁₂. De senere år er det klarlagt at absorpsjon av vitamin B₁₂ fra tarmlumen er en kalsiumavhengig prosess, og at metformin trolig reduserer tilgangen på kalsium lokalt, slik at vitamin B₁₂-opptaket i tynntarmen hemmes. Økt peroralt kalsiuminntak opphever metforminindusert malabsorpsjon av vitamin B₁₂ (3). Tross effekten av metformin på absorpsjon av vitamin B₁₂ er det publisert lite om metforminassosiert pernisiøs anemi og/eller nevropati (4). Dette kan best forklares ved at metforminindusert malabsorpsjon av vitamin B₁₂ ikke er noe stort klinisk problem i vestlige populasjoner.

Når metformin reduserer tarmabsorpsjonen av vitamin B₁₂ og denne effekten motvirkes av ekstra oralt kalsiuminntak, er det rimelig å anta at effekten av metformin på serumnivåene av vitamin B₁₂ er avhengig av kostholdet i befolkningen som studeres. Det er neppe tilfeldig at studien som Lindberg refererer til, viste metforminindusert malabsorpsjon av vitamin B₁₂ hos type 2-diabetikere i Hongkong (5). Jeg antar at norske diabetikere gjennomgående har et høyere kjøttinntak enn kinesere og derved også et høyere inntak av vitamin B₁₂. Dermed vil de være mindre utsatt for den negative effekten av metformin. Kanskje har de også et høyere kalsiuminntak?

Homocystein er en kardiovaskulær risikofaktor og var tidligere antatt å være en årsak til aterosklerose. Nyere studier viser imidlertid at homocystein neppe er en vesentlig årsak til dette (6).

På denne bakgrunn er det ikke grunnlag for rutinemessig bestemmelse av vitamin B₁₂ hos metforminbehandlede type 2-diabetikere verken før eller under behandling. Bestemmelse av homocystein og metylma-

lonsyre er ressursløsning. Kostråd med tanke på økt inntak av vitamin B₁₂ og kalsium bør gis når metformin initieres. Eventuelt kan ekstra inntak av B-vitaminer og kalsium anbefales.

Bestemmelse av vitamin B₁₂ kan være indisert hos utvalgte pasienter etter lengre tids behandling.

Sven M. Carlsen
Trondheim

Litteratur

1. Lindberg FA. Metformin kan gi vitamin B₁₂-mangel ved diabetes. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 65.
2. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA et al. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. Br Med J 1971; 19: 685–7.
3. Bauman WA, Shaw S, Jayatileke E et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes Care 2000; 23: 1227–31.
4. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH et al. Risk factor of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. Arch Intern Med 2006; 166: 1975–9.
5. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. Age Ageing 2006; 35: 200–1.
6. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1578–88.

F. A. Lindberg svarer:

Sven Carlsen kommer med til dels indirekte kritikk mot min anbefaling om at pasienter med type 2-diabetes rutinemessig bør testes for vitamin B₁₂ før og etter start av metforminbehandling og før doseøkning for å vurdere om det er behov for tilskudd (1).

At vitamin B₁₂-reduksjon er en vanlig og kjent bivirkning av metforminbehandling, bestrider Carlsen ikke. Tvert imot gir han en fyldig og god forklaring på mekanismen bak denne. Han nevner at tross denne bivirkningen er det publisert lite om metforminassosiert pernisiøs anemi og/eller nevropati. Dette er ikke ensbetydende med at slike bivirkninger ikke forekommer, bare at man ikke har undersøkt det godt nok. Carlsen påstår imidlertid at dette ikke forekommer og forklarer det ved at metforminindusert malabsorpsjon av vitamin B₁₂ ikke er noe stort klinisk problem i vestlige populasjoner. Dette er en selvmotsigelse. Hvordan kan man påstå at noe ikke forekommer hvis det er publisert lite om det?

Man behøver ikke å ha utviklet pernisiøs anemi eller nevropati for å trenge tilskudd av vitamin B₁₂. Suboptimalt nivå av vitamin B₁₂ er forbundet med høyere homocysteinnivå, og selv om høyt homocysteinnivå kan

være en markør og ikke en årsak til bl.a. hjertesykdom, er det god grunn til å hevde at det er viktig å ha et normalt nivå av både vitamin B₁₂ og homocystein.

Carlsen antar at norske diabetikere gjennomgående har et høyere kjøttinntak enn kinesere og derved også et høyere inntak av vitamin B₁₂. Dette er en påstand som ikke nødvendigvis stemmer med virkeligheten. Ei heller er det slik at høyere inntak automatisk garanterer normalt nivå av vitamin B₁₂ all den tid det foreligger metforminindusert malabsorpsjon. Ved vår klinikk måler vi rutinemessig nivåene av vitamin B₁₂ og homocystein hos alle pasienter med type 2-diabetes før og etter oppstart med metformin og etter doseendringer og ser en klar reduksjon, der mange kommer helt ned i det laveste normalnivået av referanseområdet for vitamin B₁₂, mens homocysteinnivået stiger. Når pasienter med type 2-diabetes i utgangspunktet er utsatt for utvikling av nevropati, og lave vitamin B₁₂-nivåer kan medvirke til bl.a. nevropati, ser jeg all grunn til å anvende føre-var-prinsippet og fortsatt anbefale rutinemessig måling av vitamin B₁₂-nivået ved metforminbehandling (2, 3).

Fedon Alexander Lindberg

Dr. Lindbergs Klinikk
Sjølyst Medisinske Senter

Litteratur

1. Lindberg FA. Metformin kan gi vitamin B₁₂-mangel ved diabetes. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 65.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854–65.
3. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH et al. Risk factors for vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. Arch Intern Med 2006; 166: 1975–9.

Naturlegemidler mot klimakterielle plager?

Naturlegemidler, markedsført for å lette symptomer og plager av ulike tilstander, er mye brukt i Norge (1) og i øvrige deler av Skandinavia, men kravene til dokumentasjon er mye lavere enn for legemidler i tradisjonell forstand (2). Mangelen på dokumentasjon kan være en av grunnene til at slike midler benyttes så mye, da preparatomtalen er mindre omfattende og opplysninger om interaksjoner i forhold til legemidler som har vært igjennom et grundig

sett av tester, stort sett mangler. Dette kan paradoksalt nok føre til en oppfatning blant brukerne om at slike midler generelt er effektive og trygge, ikke minst fordi reklamen gjerne spiller på at de er «naturlige produkter». Gitt det relativt lave kravet til dokumentasjon, er det imidlertid vanskelig å vurdere effekten.

På Novo Nordisks nettside om kvinnehelse (3) ble det fra juni 2006 til januar 2007 utført en spørreundersøkelse med ti spørsmål knyttet til klimakteriet og klimakterielle plager og symptomer. Det ble registrert 2 245 respondenter, som alle oppgav å være kvinner. 60 % var under 50 år. Hos 1 120 respondenter hadde menopause inntrådt, og gjennomsnittlig alder for dette var 49 år. 194 oppga at de brukte østrogenholdige legemidler for behandling av klimakterielle plager, hvorav halvparten i mindre enn tre år. 414 oppga at de benyttet naturlige legemidler, hvorav 86 % hadde benyttet dette i mindre enn tre år. Likevel oppga mange av disse at de fortsatt hadde plager, slik som hetetokter (93 %) og nattesvette (86 %), hjerteklapp (42 %) og søvnforstyrrelser (81 %). I 627 respondenter sa at de ikke brukte noen behandling for klimakterielle plager.

Selv om internettundersøkelser er beheftet med betydelige metodologiske svakheter, særlig seleksjon av respondenter, synes resultatene å støtte funn fra en tidligere undersøkelse, der man intervjuet 64 kvinner som var tidligere eller aktuelle brukere av naturlegemidler og som hadde vært til mammografi (4). Færre enn halvparten av disse hadde opplevd god effekt på vasomotoriske symptomer av slike midler, mot tre firedeler av dem som brukte systemisk østrogen. Internettundersøkelsen viser at det fortsatt er god grunn til at Statens legemiddelverk overvåker dette markedet nøye (5). Kanskje er tiden kommet for at naturlegemidler må underlegges større krav til dokumentasjon?

Odd Erik Johansen

Novo Nordisk Scandinavia

Litteratur

1. Hansen B, Grimsgaard S, Launso L et al. Use of complementary and alternative medicine in the Scandinavian countries. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23: 57–62.
2. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for godkjenning av naturlegemidler. www.legemiddelverket.no/upload/23097/Retningslinje-naturlegemidler-rev98.doc (12.2.2007).
3. www.menopause-info.no (12.2.2007).
4. Dahle EJ, Lydersen S, Moen MH. Bruk av østrogen og alternativ behandling blant norske kvinner 50–69 år. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 1067–8.
5. Moe I. – Må få munncurv. *Aftenposten* 11.2.2007. www.aftenposten.no/nyheter/iriks/article1637195.ece (12.2.2007).

Det nye St. Olavs Hospital – hva skjer?

I Tidsskriftet nr. 1/2007 har Sven Erik Gisvold en kommentar til utbyggingen av St. Olavs Hospital, der hans konklusjon er at utgiftene til drift vil øke dramatisk og pasientsikkerheten utenom vanlig arbeidstid vil bli svekket (1).

Det er merkelig at det ikke har vært mer debatt omkring et eksperiment som dette. Jeg kan ikke huske å ha sett noe om det i Tidsskriftet. Med kronisk pengemangel i helsevesenet er det merkelig at man velger løsninger for sykehusets drift som krever flere ansatte og mange ansatt i ubekvem arbeidstid i flere parallelle akuttavdelinger. Oppsplitting og spredning av funksjoner vil uvegerlig gi dette resultatet. Samordning og nært samarbeid er både faglig og økonomisk det gunstigste. Det er viktig at man nå prøver «å redde stumpene» og finne løsninger for resten av utbyggingen som kan «ende opp med et mer helhetlig og funksjonelt sykehus – et sykehus vi har råd til å drive», slik Gisvold skriver (1). Hva kan Legeforeningen tenke seg å gjøre?

Lars Helling

Lillehammer

Litteratur

1. Gisvold SE. Er det nye St. Olavs Hospital i ferd med å grunnstøte? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 60.

G. Bovim svarer:

Bygging av nytt universitetssykehus i Trondheim har vært under planlegging i mange år, og fremdeles gjenstår ca. sju år før det står ferdig. Det startet som et moderniseringsprosjekt, men utviklet seg til et prosjekt for bygging av et nytt universitetssykehus og et samtidig prosjekt for bygging av arealer til Det medisinske fakultet. Underveis er planene, ikke minst for sykehusdelen, endret betydelig gjennom ulike prosesser.

Det ble tidlig besluttet at det nye sykehuset skulle bygges på samme område som det gamle. Det var ikke tilstrekkelig tomteareal til å bygge et nytt sykehus ved siden av det gamle. Man måtte bygge noe, flytte inn, rive de fristilte arealene og bygge videre. Da måtte løsningen bli atskilte bygg eller sentre som man valgte å kalle det, bundet sammen med bro- og kulvertsystem i flere etasjer. Tidlig i planprosessen ønsket man å forme hvert senter som et «eget» spesialisert sykehus hvor alle funksjoner, slik som operasjonsstuer, bildediagnostikk, intensiv/overvåking var samlet sammen med sengerom og pleiefunksjoner. Sentrene var sammensatt i organblokker, slik som hjerte-lunge, gastro, nevro osv. Dette samsvarer med valgt undervisningsmodell for medisinstudiet og var ment å utnytte kapasitet og kompetanse på tvers av tradisjonelle indre-

medisinske fag overfor tilsvarende i kirurgiske fag. Sven Erik Gisvold og andre (1, 2) og nå Helling har påpekt at en slik modell ville bli kostbar å drive på «ubekvem» arbeidstid fordi den krevde nye vaktteam, særlig i anestesiolagi.

Kvinne-barn-sentret og Nevrosentret, som ble tatt i bruk i 2007, er i stor grad formet etter den opprinnelige sentermodellen. I byggefase to er imidlertid mye av filosofien endret. Man bygger et akutt-hjerte-lunge-senter som vil huse nesten alle nødvendige funksjoner for øyeblikkelig hjelp på ubekvem tid. Bildediagnostikk, intensivenhet og operasjonsstuer er samlet for å gi effektiv drift. Behovet for egne «arkitekturutløste» vaktteam er fjernet, bortsett fra en anestesivakt i tilknytning til fødeavdelingen (noe også en del andre sykehus har).

Vi mener å bygge et sykehus som tilfredsstiller balansen mellom mange elektive pasienter på dagtid og de relativt sett få med behov for øyeblikkelig hjelp på ubekvem tid. Sykehuset stimulerer dessuten andre samhandling, først og fremst er universitet og sykehus tett integrert. Betydelige kvalitetshevinger er innført, slik som enerom, store investeringer innen informasjon- og kommunikasjonsteknologi (IKT) o.l.

Sven Erik Gisvold har hatt mye rett i sin kritikk av sentermodellen slik den i sin tid var tenkt. Han skal ha mye av æren for at planene ble endret for å drive effektivt også på ubekvem tid. Han deltar nå aktivt for å bedre sykehusets logistikk ved å innføre preoperativ poliklinikk m.m. Kritikken i hans innlegg i Tidsskriftet (1) retter seg imidlertid delvis mot planer vi forlot for flere år siden.

Gunnar Bovim

Administrerende direktør
St. Olavs Hospital

Litteratur

1. Gisvold SE. Er det nye St. Olavs Hospital i ferd med å grunnstøte? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 60.
2. Hedem A. Kommer det nye St. Olavs Hospital til å grunnstøte? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 623–4.

Hva er ikke en dobbeltpublikasjon?

I Tidsskriftet nr. 3/2007 belyser redaktør Charlotte Haug på lederplass noen problemer knyttet til offentliggjøring av prelimære forskningsresultater på møter og kongresser (1). Jeg forstår det slik at Haug regner publikasjon av abstrakter som «doubltpublikasjon» dersom man senere skriver en artikkel uten å referere til abstraktet. Ofte dreier dette seg om uferdig bearbejdede forskningsresultater som legges frem for at man skal kunne få konstruktive tilbakemeldinger fra fagmiljøet og