



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