

# Metformin og obstetriske patienter

Katrine Dahl Pedersen<sup>1</sup>, Nathalie Søderhamn Bülow<sup>2</sup>, Kasper Aaboe<sup>2</sup>, Julie Galsgaard<sup>3</sup>, Helle Sand Odgaard<sup>4</sup>, Elisabeth Reinhardt Mathiesen<sup>5</sup> & Jeannet Lauenborg<sup>2</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Afdeling for Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
- 2) Gynækologisk/obstetriske Afdeling, Herlev Hospital
- 3) Praksis Frederiksberg
- 4) Gynækologisk Obstetriske Afdeling, Aalborg Universitetshospital
- 5) Center for Gravide med Diabetes, Endokrinologisk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2015;177:V05150438

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er den hyppigst forekommende endokrine lidelse hos kvinder og forekommer afhængig af den undersøgte population og de anvendte kriterier hos op til 15% af kvinderne i den fødedygtige alder [1, 2]. Såvel i Norden som i hovedparten af verden diagnosticeres PCOS i henhold til Rotterdamkriterierne, hvor to af følgende tre kriterier skal være opfyldt: 1) klinisk og/eller biokemisk hyperandrogenisme, 2) anovulation eller mindst et polycystisk ovarie og 3) fravær af anden ætiologi [3]. Syndromet er kendetegnet ved hirsutisme, akne, overvægt og uregelmæssige menstruationer. Infertilitet er hyppigt forekommende primært på baggrund af anovulation. Derudover er tilstanden forbundet med graviditetskomplikationer som gestationel diabetes mellitus (GDM), graviditetsbetinget hypertension og præeklamsi [4].

Metformin anvendes i fertilitetsbehandlingen til at inducere ovulation hos kvinder med PCOS. I studier har man påvist, at metforminbehandling kan reducere risikoen for graviditetskomplikationer [5, 6] og øge raten af levendefødte børn. Metformin anvendes desuden uden for Danmark, f.eks. i England, til behandling af GDM [7]. Da metformin passerer placenta, og virkningen hos fosteret ikke er afklaret, anser man i visse kredse fortsat behandling af gravide i andet og tredje trimester for at være kontroversiel [8].

I de gynækologiske og obstetriske kliniske retningslinjer fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi om PCOS anbefales metformin alene anvendt til ovulationsinduktion, når vægttab ikke er tilstrækkeligt til at opnå dette, men ikke til forebyggelse eller behandling af graviditetskomplikationer [9, 10]. Metformin er ikke

godkendt til hverken fertilitetsbehandling eller behandling af diabetes under en graviditet.

Formålet med denne artikel er at gennemgå den foreliggende evidens for effekt og sikkerhed ved anvendelse af metformin til gravide kvinder i andet og tredje trimester. Forfatterne har været med til at udfærdige den obstetriske guideline »PCOS og graviditet, herunder metformin«, der blev godkendt af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi i januar 2014 [10].

## METFORMINS FARMAKODYNAMIK

Metformin er et præparat, der gives oralt og især benyttes ved behandling af type 2-diabetes og infertilitet hos kvinder med PCOS. Metformin hæmmer dannelsen og frigørelsen af glukose fra leveren og øger insulinfølsomheden i muskler, fedtvæv og endotelium. Herved øges den perifere glukoseoptagelse, og plasmaglukosekoncentrationen sænkes. Plasmainsulinkoncentrationen og mængden af cirkulerende androgener falder ligeledes, sidstnævnte sekundært til lavere sekretion af luteiniserende hormon. Den lavere plasmainsulinkoncentration øger syntesen af seksualhormonbindende globulin i leveren og resulterer i lavere androgenproduktion i ovarier og binyrer. Metformin indgår således i behandlingen af kvinder med PCOS med henblik på at normalisere menstruationscyklussen, øge ovulationsraten og mindske hirsutismen [11, 12].

Metformin absorberes i mave-tarm-kanalen og udskilles uændret gennem nyrerne. Bivirkningerne ved metforminbehandling er typisk kvalme, diarré, opkastninger og obstipation, mens laktatacidose er en yderst sjælden komplikation [11]. Bivirkningerne ved metforminbehandling kan mindskes ved langsom optrapning af dosis. Optagelsen af B<sub>12</sub>-vitamin kan hæmmes ved metforminbehandling, og serumkoncentrationen af B<sub>12</sub> bør derfor kontrolleres ved længerevarende behandling. Metformin forårsager ikke hypoglykæmi.

Metformin er et vandigt molekyle, der passerer placenta, og det kan i nogle tilfælde måles i højere koncentrationer i navlesnorsblod end i moderens eget blod [8]. Dette giver mistanke om en mulig ophobning af metformin i fosteret.

## METFORMIN OG MISDANNELSER

Der er ikke rapporteret om teratogene effekter ved anvendelse af metformin, og risikoen for laktatacidose eller intrauterin fosterdød skønnes at være ubetydelig.

## FAKTABOKS

- ▶ Der er ikke påvist sikre positive effekter på forekomsten af gestationel diabetes mellitus, hypertensive komplikationer eller præterm fødsel ved anvendelse efter første trimester af metformin til gravide med polycystisk ovariesyndrom.
- ▶ Langtidsvirkning på foster og barn af metforminbehandling under graviditeten er uafklaret.
- ▶ Metforminbehandling anbefales ikke i andet og tredje trimester eller som behandling af gestationel diabetes hos gravide kvinder med polycystisk ovariesyndrom
- ▶ Metformin kan om nødvendigt anvendes til ammende kvinder, men anbefales ikke på grund af manglende erfaring.

I Dansk Lægemiddel Information har man data om ca. 1.500 førsttrimesterexponerede gravide og ca. 1.000, der var eksponerede gennem hele graviditeten, og der er ingen tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning [13]. I Sverige er der rapporteret om 615 mødre, der har anvendt metformin i den tidlige graviditet. 2,6% af børnene, der var født af metforminbehandlede mødre, havde en misdannelse, hvilket er på niveau med andelen af misdannelser på 2,1% i baggrundsbeholdningen [14].

### Metformin i andet og tredje trimester til kvinder med polycystisk ovariesyndrom

I en række mindre, ikke-randomiserede studier har man fundet, at behandling med metformin i første trimester og derefter kan mindske risikoen for graviditetskomplikationer som abort, GDM, præeklamsi og præterm fødsel hos kvinder med PCOS [15-17]. Studierne varierer dog i design og effektmål, er baseret på små grupper af gravide med PCOS og har ikke passende matchede kontrolgrupper [10, 18].

Der foreligger meget få randomiserede studier, hvor man primært har undersøgt effekten af metforminbehandling i andet og tredje trimester på graviditets- og fødselskomplikationer hos gravide med PCOS. I et studie af *Vanky et al* fra 2010 blev kvinder med PCOS randomiseret til metforminbehandling (n = 135) eller placebo (n = 138) fra første trimester til fødslen. En tredjedel var i behandling med metformin forud for inklusion i studiet, og ca. 8% havde GDM på inklusionstidspunktet. Der kunne ikke påvises effekt af metforminbehandling på forekomsten af præeklamsi, GDM (nye tilfælde) og præterm fødsel [19]. Undersøgelserne er dog for små til, at man kan drage en endelig konklusion om effekt og sikkerhed ved metforminbehandling. Der er et igangværende multicenterstudie i Norge, Sverige og Island, hvor man undersøger risikoen for senaborter og præterme fødsler ved behandling med metformin. Før resultatet af dette studie foreligger, kan behandling med metformin efter første trimester ikke anbefales.

### Metformin til behandling af gestationel diabetes mellitus

GDM behandles i Danmark primært med diæt, men 15-20% af de gravide, der har GDM, vil pga. utilstrækkelig effekt af diæt alene få behandlingen suppleret med insulin. I England er metformin førstevalgspræparat til behandling af GDM ved behandlingssvigt med diæt alene, og først ved behandlingssvigt med både diæt og metformin anbefaler man her insulin [20].

I seks randomiserede studier med kvinder, der har GDM, har man sammenlignet insulin- med metforminbehandling (Tabel 1). *Rowan et al* [22] fandt i det hidtil største randomiserede studie fra 2008 (MiG Trial)

TABEL 1

Randomiserede studier om effekt på graviditetsudkomme ved metformin- og insulinbehandling under graviditet.

Reference	Patienter, n		Metformin vs. insulin
	metformin (+ insulin-% <sup>a</sup> )	insulin	
<i>Moore et al, 2007</i> [21]	32 (0)	31	Ingen forskel på obstetrisk eller neonatalt udcome
<i>Rowan et al, 2008</i> [22]	363 (46,3)	370	Præterm fødsel ↑ Neonatal hypoglykæmi ↓ Vægtøgning ↓ Ingen øvrige forskelle på obstetrisk eller neonatalt udcome
<i>Ijas et al, 2010</i> [23]	50 (31,9)	50	Ingen forskel på obstetrisk eller neonatalt udcome
<i>Niromanesh et al, 2012</i> [24]	80 (14)	80	Fødselsvægt ↓ LGA ↓ Vægtøgning ↓ Ingen øvrige forskelle på obstetrisk eller neonatalt udcome
<i>Tertti et al, 2013</i> [25]	110 (20,9)	107	Ingen øvrige forskelle på obstetrisk eller neonatalt udcome
<i>Spaulonci et al, 2013</i> [26]	47 (26,1)	47	Neonatal hypoglykæmi ↓ Vægtøgning ↓ Ingen øvrige forskelle på obstetrisk eller neonatalt udcome

LGA = large for gestational age.

a) Procentdel, der suppleres med insulin pga. behandlingssvigt med metformin alene.

med 751 gravide, der havde nydiagnosticeret GDM, en lavere vægtøgning fra inklusion i studiet til graviditetsuge 36-37 hos dem, der blev behandlet med metformin, end hos dem, der blev behandlet med insulin. Knap halvdelen i metformingruppen fik også insulin efter inklusionen pga. manglende effekt af metformin, og 7,4% ophørte med behandlingen med metformin bl.a. pga. bivirkninger. Heterogeniteten mellem de seks studier i Tabel 1 vedrørende prægestationel *body mass index* og de diagnostiske test, der er anvendt ved undersøgelse for GDM, samt den høje andel i metformingrupperne, der også fik insulin pga. behandlingssvigt med metformin alene, sætter spørgsmålstegn ved, om data kan pooles.

Komplians er en vigtig faktor for behandlingseffekt, og det kan være en af bevæggrundene for, at der i guidelinen fra NICE anbefales metformin som førstevalg til behandling af GDM, hvor diæt ikke er tilstrækkelig. I guidelinen er angivet højere grad af patienttilfredshed og færre glemte doseringer ved metforminbehandling end ved insulinbehandling som baggrund for anbefalingen [20]. Man har dog ikke evalueret langtidseffekten på børn født af mødre, der blev behandlet med metformin i graviditeten, hvilket vi finder er tungtvejende mht. anbefaling af behandlingsstrategi [20].

Metforminbehandling af gravide.



Det er således ikke entydigt, om metformin kan erstattes med insulin til behandling af GDM i forhold til det obstetriske og neonatale udkomme på kort sigt. Højere forekomst af utilstrækkelig glukosekontrol ved metforminbehandling taler imod at bruge metformin som primær behandling af GDM.

#### METFORMIN I GRAVIDITET – EFFEKT PÅ BARNET PÅ LÆNGERE SIGT

Metformin kan muligvis reducere risikoen for neonatal hypoglykæmi bedre end insulin ved behandling af GDM [22, 26], og effekten skyldes formentlig mindre gestationel vægtøgning ved metforminbehandling end ved insulinbehandling [22, 24, 26].

Om metformineksponering in utero har betydning for børnene på længere sigt er ikke velbelyst. I to randomiserede studier har man fundet, at der hos børn af metforminbehandlede mødre ses ændret fedtfordeling og højere vægt i 1-2-årsalderen, end hos børn af mødre, der ikke har fået metformin [27, 28]. Resultaterne af et lille studie med 25 børn tyder på, at en mulig effekt af metformin kan være højere fasteblodsukker, blodtryk og lavdensitetslipoproteinkolesterol i otteårsalderen [29]. Disse resultater understreger vigtigheden af yderligere afklaring af langtidsvirkningerne hos børn og unge, hvis mødre er blevet behandlet med metformin, hvilket kan forventes af opfølgning på de førromtalte studier [27] og [19].

#### METFORMIN OG AMNING

Metformin overføres til brystmælk, men i tre mindre, uafhængige studier har man påvist, at den relative vægtjusterede dosis var ganske lav og under 1% [11, 13]. I tråd med dette blev der ikke observeret bivirkninger hos 61 ammede børn af kvinder, der var i metforminbehandling [30]. Metformin kan derfor om nødvendigt anvendes til ammende kvinder, men anbefales ikke generelt på grund af den sparsomme erfaring.

#### KONKLUSION

Metforminbehandling i andet og tredje trimester til

kvinder med PCOS mhp. forebyggelse af graviditetskomplikationer eller som behandling af GDM kan på den foreliggende evidens ikke anbefales. Metformin passerer placenten og langtidseffekter på fosteret (positive eller negative) er ikke tilstrækkeligt undersøgt. Der pågår flere store internationale studier til afklaring af dette. Der er ikke god nok dokumentation for metformins effekt hos gravide med PCOS. Metforminbehandling til gravide kan derfor ikke anbefales, men det kan om nødvendigt anvendes til ammende kvinder.

#### SUMMARY

Katrine Dahl Pedersen, Nathalie Søderhamn Bülow, Kasper Aaboe, Julie Galsgaard, Helle Sand Odgaard, Elisabeth Reinhardt Mathiesen & Jeannet Lauenborg:  
Metformin and the obstetric patient  
Ugeskr Læger 2015;177:Vo5150438

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with insulin resistance, infertility, obesity and gestational complications. Metformin is widely used in fertility treatment of women with PCOS, due to a suggested positive effect of continued metformin treatment beyond the first trimester on pregnancy complications. Larger randomized trials have failed to confirm this. Metformin treatment has not been found to be superior to insulin treatment in women with gestational diabetes and may be associated with long-term consequences in the children in the form of overweight and disturbed glucose metabolism.

**KORRESPONDANCE:** Jeannet Lauenborg. E-mail: lauenborg@dadlnet.dk  
**ANTAGET:** 21. oktober 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 7. december 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. March WA, Moore VM, Willson KJ et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010;25:544-51.
2. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:39.
3. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7.
4. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG et al. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673-83.
5. Zheng J, Shan PF, Gu W. The efficacy of metformin in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *J Endocrinol Invest* 2013;36:797-802.
6. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1492-500.
7. Walker JD. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. *Diabet Med* 2008;25:1025-7.
8. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O et al. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1575-8.
9. Polycystisk ovariesyndrom (PCOS). Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Gynækologiske guidelines. [www.dsog.dk](http://www.dsog.dk) (26. okt 2015).
10. PCOS og graviditet, herunder metformin. Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Obstetriske guidelines. [www.dsog.dk](http://www.dsog.dk) (26. okt 2015).
11. Palomba S, Falbo A, Zullo F et al. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009;30:1-50.
12. Buzney E, Sheu J, Buzney C et al. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists. II. Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:859.

13. Dansk Lægemiddel Information. Metformin. [www.pro.medicin.dk](http://www.pro.medicin.dk) (26. okt 2015).
14. Janusinfo. Metformin. [www.janusinfo.se/Beslutsstod/Lakemedel-och-fosterpaverkan/](http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Lakemedel-och-fosterpaverkan/) (26. okt 2015).
15. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S et al. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:520-5.
16. Khattab S, Mohsen IA, Aboul Foutouh I et al. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? *Endocrinol* 2011;27:789-93.
17. Nawaz FH, Khalid R, Naru T et al. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:832-7.
18. Zhuo Z, Wang A, Yu H. Effect of metformin intervention during pregnancy on the gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res* 2014;2014:381231.
19. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E448-E455.
20. National Institute for Care and Health Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. [www.nice.org.uk/guidance/ng3](http://www.nice.org.uk/guidance/ng3) (26. okt 2015).
21. Moore LE, Briery CM, Clokey D et al. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. *J Reprod Med* 2007;52:1011-5.
22. Rowan JA, Hague WM, Gao W et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003-15.
23. Ijas H, Vaarasmaki M, Morin-Papunen L et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG* 2011;118:880-5.
24. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;98:422-9.
25. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P et al. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:246-51.
26. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC et al. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:34-7.
27. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011;34:2279-84.
28. Carlsen SM, Martinussen MP, Vanky E. Metformin's effect on first-year weight gain: a follow-up study. *Pediatrics* 2012;130:e1222-e1226.
29. Ro TB, Ludvigsen HV, Carlsen SM et al. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;72:570-5.
30. Glueck CJ, Salehi M, Sieve L et al. Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr* 2006;148:628-32.