

# Metformin som adjuvans till livsstilsbehandling

- Har det effekt på viktuppgång hos gravida överviktiga/obesa kvinnor?
  - En systematisk översiktsartikel

**Eveline Jönsson och Lovisa Rolling**

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Mette Axelsen

Examinator: Jenny van Odijk

2019-04-04

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademien  
vid Göteborgs universitet  
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

### Sammanfattning

**Titel:** Metformin i adjuvans till livsstilsintervention hos överviktiga och obesa gravida kvinnor  
**Författare:** Eveline Jönsson och Lovisa Rolling  
**Handledare:** Mette Axelsen  
**Examinator:** Jenny van Odijk  
**Linje:** Dietistprogrammet, 180/240 hp  
**Typ av arbete:** Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp  
**Datum:** 2019-03-27

**Bakgrund:** Allt fler kvinnor går idag in i sin graviditet med en övervikt eller fetma. Det ökar risken för att kvinnan går upp mer än vad som rekommenderas under graviditeten vilket kan leda till konsekvenser för både modern och barnet. Tidigare studier visar att metformin eventuellt har en effekt på viktminskning. Det tillsammans med en livsstilsintervention kan möjligen hjälpa kvinnorna att uppnå en hälsosam viktuppgång under graviditeten.

**Syfte:** Syftet med denna systematiska översiktsartikel är att granska om metformin i tillägg till livsstilsråd gällande kost och fysisk aktivitet har någon effekt på viktuppgången under graviditet hos överviktiga/obesa kvinnor jämfört med enbart livsstilsråd.

**Sökväg:** Sökning av lämplig litteratur gjordes i databaserna PubMed och Scopus mellan 2019-01-21 och 2019-02-05. Sökord som användes var MeSH-termer och fria sökord i title/abstract.

**Urvalskriterier:** Inklusionskriterier var RCT-studier, kvinnor gravida i vecka 10–20 med ett BMI  $\geq 25$  samt livsstilsintervention med minst ett fysiskt möte med en dietist eller dylikt. Exklusionskriterier var kvinnor gravida med tvillingar eller fler, BMI  $< 25$ , diabetes typ 1 eller 2 samt njur- och leversjukdom.

**Datainsamling och analys:** Relevanta artiklar inkluderades på basis av "title and abstract" efter inklusions- och exklusionskriterier. Relevanta artiklar lästes i fulltext. Inkluderade artiklar granskades med SBU:s mall *Kvalitetsgranskning av RCT-studier*. Detta gjordes av två oberoende granskare och senare en gemensam bedömning. Slutsatsernas evidensstyrka graderades enligt GRADE.

**Resultat:** Två studier med hög studie kvalitet uppfyllde inklusionskriterierna. Studierna hade liknande interventioner; metformin i tillägg till livsstilsråd gällande kost och fysisk aktivitet. Båda studier uppvisar en signifikant skillnad mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp på gestational weight gain, -1,24 kg ( $p=0,048$ ) respektive -1,7 kg ( $p<0,001$ ). På grund av oprecisa data värderas evidensgraderingen något lägre.

**Slutsats:** Det finns måttlig (+++) vetenskaplig evidens att metformin i tillägg till livsstilsråd under graviditet för överviktiga eller obesa kvinnor troligtvis innebär att fler kvinnor får en lägre viktuppgång under graviditeten.

**Nyckelord:** Gestational weight gain, livsstilsintervention, övervikt, fetma, gravida kvinnor, metformin

Sahlgrenska Academy  
at University of Gothenburg  
Department of Internal Medicine and Clinical Nutrition

## Abstract

**Title:** Metformin in addition to lifestyle advice for overweight and obese pregnant women  
**Author:** Eveline Jönsson and Lovisa Rolling  
**Supervisor:** Mette Axelsen  
**Examiner:** Jenny van Odijk  
**Programme:** Programme in dietetics, 180/240 ECTS  
**Type of paper:** Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits  
**Date:** March 27, 2019

**Background:** More women enter pregnancy at a high weight and this can lead to a high gestational weight gain. This increases the risk for both mother and child. Earlier studies have shown that metformin may have an effect on weight loss. That combined with lifestyle advice regarding nutrition and physical activity may help the women to reach an healthy weight gain during pregnancy.

**Objective:** The cause of this systematic review is to review if metformin in addition to lifestyle advice on nutrition and physical activity has some effect on gestational weight gain in overweight or obese women compared to only lifestyle advice.

**Search strategy:** The literature search was conducted in the databases PubMed and Scopus with start 2019-01-21 until 2019-02-05. During the search MeSH-terms and free keywords was used in title/abstract.

**Selection criteria:** Inclusion criteria were RCT-studies, women with BMI  $\geq 25$ , pregnant in week 10–20 and lifestyle intervention with at least one physical meeting with a dietician. Exclusion criteria were women with a multiple pregnancy, BMI  $< 25$ , type 1 or 2 diabetes, and renal or hepatic disease.

**Data collection and analysis:** Relevant articles were included on the basis of "title and abstract" after inclusion and exclusion criteria. Relevant articles were read in full text. Included articles were reviewed with SBU's template "Quality assurance template for randomized studies". This was done by two independent reviewers and later a joint assessment. The evidence of the conclusions was graded according to GRADE.

**Main results:** Two studies with high quality met the inclusion criteria. Both studies had similar interventions, metformin in addition to lifestyle advice regarding diet and physical activity. Both studies show a significant difference between the intervention group and the control group on gestational weight gain, -1,24 kg ( $p= 0,048$ ) respective -1,7 kg ( $p= <0,001$ ). Due to imprecise data the evidence rating is slightly lower.

**Conclusions:** There is moderate (+++) scientific evidence that metformin in addition to lifestyle advice during pregnancy for overweight or obese women probably means that more women receive a lower weight gain during pregnancy.

**Keywords:** Gestational weight gain, lifestyle intervention, overweight, obesity, pregnant women, metformin

## **Förkortningar**

BMI - Body Mass Index

IoM - Institute of Medicine

MeSH - Medical Subject Headings

NNR - Nordic Nutrition Recommendation

RCT - Randomised Controlled Study

SBU - Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

WHO - World Health Organization

# Innehållsförteckning

<b>1. <u>Introduktion</u></b>	<b>6</b>
<b>1.1 Övervikt och fetma vid graviditet</b>	<b>6</b>
<b>1.2 Risker vid hög viktuppgång under graviditet</b>	<b>6</b>
1.2.1 Risker för modern under graviditet	6
1.2.2 Risker för modern efter graviditet	7
1.2.3 Risker för barnet	7
<b>1.3 Behandling för kontrollerad viktuppgång under graviditet</b>	<b>7</b>
<b>1.4 Metformin</b>	<b>8</b>
<b>1.5 Problemformulering</b>	<b>9</b>
<b>1.6 Syfte</b>	<b>9</b>
<b>1.7 Frågeställning</b>	<b>9</b>
<b>2. <u>Metod</u></b>	<b>9</b>
<b>2.1 Inklusions- och exklusionskriterier</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Datainsamlingsmetod</b>	<b>10</b>
<b>2.3 Databearbetning</b>	<b>12</b>
<b>2.4 Granskning av relevans och kvalitet</b>	<b>12</b>
<b>2.5 GRADE</b>	<b>12</b>
<b>3. <u>Resultat</u></b>	<b>13</b>
<b>3.1 Dodd et al.</b>	<b>13</b>
<b>3.2 Syngelaki et al.</b>	<b>14</b>
<b>3.3 Resultat på gestational weight gain</b>	<b>17</b>
<b>3.4 Evidensgradering</b>	<b>17</b>
3.4.1 Förklaring till evidensgradering	18
<b>4. <u>Diskussion</u></b>	<b>18</b>
<b>4.1 Metoddiskussion</b>	<b>18</b>
<b>4.2 Resultatdiskussion</b>	<b>19</b>
4.2.1 Studiernas metoder	19
4.2.2 Gestational weight gain	20
<b>4.3 Slutdiskussion</b>	<b>20</b>
<b>5. <u>Slutsats</u></b>	<b>21</b>
<b>6. <u>Referenser</u></b>	<b>22</b>

# **1. Introduktion**

## **1.1 Övervikt och fetma vid graviditet**

Övervikt och fetma är ett växande problem i dagens samhälle (1). Globalt sett var 39% av världens befolkning överviktiga och 13% obesa år 2016, vilket är näst intill en tredubbling sedan mitten av 1970-talet. Enligt världshälsoorganisationen (WHO) är de grundläggande orsakerna till övervikt och fetma ett ökat intag av energitäta livsmedel med en hög andel fett tillsammans med minskad fysisk aktivitet till följd av en allt mer stillasittande livsstil (2).

Definitionen för fetma är när en individ har ett Body Mass Index (BMI)  $\geq 30$  och fetma klassas som en sjukdom. BMI i intervallet 25-29,9 definieras som övervikt och ökar risken att senare utveckla fetma (2). Övervikt och fetma kan leda till stora konsekvenser för den enskilde individen, till exempel ökar det risken att drabbas av sjukdomar som hjärt-kärlsjukdom, diabetes typ 2, skelettsjukdom samt vissa former av cancer (2, 3). I många av världens länder är idag övervikt och fetma en större dödsorsak än undernäring (2).

Utvecklingen i samhället generellt, avspeglas även i att en allt större andel kvinnor idag går in i en graviditet med manifest övervikt eller fetma. I Sverige är det fler än en fjärdedel av alla gravida som har en övervikt och var tionde kvinna har fetma (4).

## **1.2 Risker vid hög viktuppgång under graviditet**

Vanliga risker till följd av en stor viktuppgång under graviditet är att kvinnan behöver förlösa med kejsarsnitt, bibehållen vikt efter förlossning och graviditetsdiabetes (5). Den rekommenderade viktökningen under en graviditet för en överviktig kvinna är 7-11,5 kg och en kvinna med fetma bör inte gå upp mer än 5-9 kg (6). (Se tabell 1)

**Tabell 1. Rekommenderad viktuppgång under graviditet**

<b>BMI</b>	<b>Rekommenderad viktuppgång (kg)</b>
Undervikt < 18,5	12,5 - 18
Normalvikt 18,5 - 24,9	11,5 - 16
Övervikt 25 - 29,9	7 - 11,5
Fetma $\geq 30$	5 - 9

(6)

### **1.2.1 Risker för modern under graviditet**

En kvinna som är överviktig eller obese innan graviditet löper större risk för en viktuppgång som är högre än rekommenderat under graviditeten (7). Det kan leda till stora konsekvenser för både mamma och barn (5). En av dessa konsekvenser är att kvinnan under graviditeten har större risk att drabbas av bland annat graviditetsdiabetes och högt blodtryck. De bakomliggande orsakerna att risken för att graviditetsdiabetes ökar är grundat i att insulinresistensen vid övervikt eller fetma är högre än vid normalvikt (5). Insulinresistens påverkas av övervikt, låg energiförbrukning och högt intag av kolhydrater (8).

Under en graviditet sjunker insulinkänsligheten. Detta orsakas av den ökade mängden hormoner som produceras i moderkakan, bland annat progesteron (5). Minskningen leder i sin tur till att behovet av insulin ökar och bukspottkörteln behöver därför öka sin produktion av insulin.

Klarar den inte av att göra det så kan modern utveckla graviditetsdiabetes på grund av att blodsockret stiger (9). Därav är risken större att drabbas av graviditetsdiabetes för en kvinna som är överviktig redan innan graviditeten (5).

Studier visar att en kvinna med ett BMI  $\geq 30$  innan graviditeten har en två till tre gånger större risk att drabbas av högt blodtryck under graviditeten (10). Om en gravid kvinna drabbas av hypertoni kan det i sin tur leda till att hon senare drabbas av preeklampsi, även känt som havandeskapsförgiftning. Preeklampsi innebär en hypertoni som är graviditetsinducerad och samtidigt en tydlig proteinuri (onormalt mycket protein i urinen). Det enda som hjälper vid preeklampsi är att förlösa fostret och moderkakan (11, 12). Risken för att drabbas av preeklampsi är dessutom dubbelt så stor hos en kvinna med fetma än för en normalviktig gravid kvinna (5).

### **1.2.2 Risker för modern efter graviditet**

Studier har visat att en kvinna som är överviktig eller obese innan graviditeten och som ökar mer än vad som rekommenderas i vikt under graviditeten, ofta har svårare att nå sin normalvikt efter förlossningen (7). Vilket innebär att risken är tre gånger så stor att kvinnan behåller sin övervikt/fetma senare i livet (13). Att leva med en övervikt eller fetma ökar som nämnt tidigare risken för att senare drabbas av andra sjukdomar (3). En hög viktökning under graviditeten kan även leda till komplikationer vid förlossningen. Komplikationerna som kan uppstå vid förlossningen på grund av en för hög viktökning är till exempel att risken att behöva förlösa barnet via kejsarsnitt är två till tre gånger så stor (14).

### **1.2.3 Risker för barnet**

Studier visar att om modern var obese innan och under graviditeten var risken två gånger så stor (14) att barnet föddes med en hög vikt ( $>4000$  g) och hade en ökad fettmassa redan vid födseln. Orsaken till att en överviktig kvinna föder ett barn med en hög födelsevikt har visats bero på hyperglykemi och insulinresistens hos modern (15). Även risken för spädbarnsdödlighet och att barnet är dödfött ökade. Studierna visade även att ett spädbarn som vägde 4000 g eller mer vid födseln hade ett starkt samband med att barnet själv utvecklade fetma senare i livet (15).

Barn med fetma löper större risk att i vuxen ålder dö i förtid, men att drabbas av fetma som barn leder även till en större risk för att drabbas av sjukdomar som hjärt- kärlsjukdomar, cancer och diabetes typ 2 senare i livet (2). Risken är korrelerat till BMI, ju högre BMI, desto högre blir risken. Det är inte bara senare i livet ett barn med fetma riskerar att drabbas av de konsekvenser som fetma medför. Andningssvårigheter, ökad risk för benbrott, högt blodtryck och insulinresistens är konsekvenser som kan drabba barn med fetma redan under barndomen (2).

## **1.3 Behandling för kontrollerad viktuppgång under graviditet**

En kontrollerad viktförändring under en graviditet kan ha gynnsamma effekter då risken för komplikationer hos både mamma och barn minskar (5). För att kontrollera en viktuppgång under en graviditet rekommenderas behandling i form av livsstilsintervention. Kvinnor i barnafödande ålder är idag tyngre än förut. Data visar att trenden att äta livsmedel med låg näringsdensitet ökar och att kvinnorna även har svårt att nå de rekommenderade riktlinjerna gällande fysisk aktivitet. En intervention på dessa punkter menar Institute of Medicine (IoM) kan hjälpa kvinnorna att uppnå en hälsosam viktuppgång under graviditeten (5).

Enligt Socialstyrelsens "Nationella riktlinjer för prevention och behandling av ohälsosamma levnadsvanor" bör en livsstilsintervention till gravida ha råd angående kostintag och fysisk aktivitet (16). Rekommendationen är att svensk hälso- och sjukvård ska erbjuda kvalificerade rådgivande samtal om kost samt fysisk aktivitet till de gravida kvinnor som bedöms ha ohälsosamma matvanor och/eller är otillräckligt fysiskt aktiva. Samtalet ska ges av personal med fördjupad kunskap inom området med syfte att hjälpa den gravida kvinnan att förbättra sina matvanor samt öka sin fysiska aktivitet. Rekommendationen för fysisk aktivitet är densamma som till friska, det vill säga 150 minuter/vecka måttlig intensitet alternativt minst 75 minuter/vecka hög intensitet som i det här fallet bör anpassas till den gravida kvinnans möjligheter och mående (16). Kostråden till gravida kvinnor är desamma som rekommenderas av NNR 2012 till friska men med mer betoning på att det är viktigt att äta näringsrikt för att få i sig tillräckligt med vitaminer och mineraler än att de behöver få i sig mer energi (6, 17).

Studier har gjorts där de har tittat på effekten av livsstilsintervention, med eller utan personliga möten med dietist eller dylikt, på viktuppgång hos överviktiga och obesa kvinnor under graviditet (18). Resultaten har varit blandade. I en studie påvisades en signifikant minskning i medel-viktökning på lite mindre än två kg i interventionsgruppen jämfört med kontrollgruppen (19). I en annan studie såg man ingen signifikant skillnad (20).

Skillnaden i utfallet mellan dessa två studier kan härledas till den heterogenitet som finns mellan dem. I studien med signifikant skillnad genomfördes totalt sju olika interventioner på sju olika kliniker där det totala resultatet sedan vägdes samman. Till denna studien rekryterades gravida kvinnor som var mellan graviditetsvecka 9–15 och som hade ett BMI  $\geq 25$ . De olika interventionerna var bland annat måltidsersättningar, DASH-diet, diabetespreventionsprogram och en smartphonebaserad intervention (19). Studien som ej påvisade en signifikant skillnad hade enbart en sorts intervention och de rekryterade kvinnor var i graviditetsvecka tolv och hade ett BMI på mellan 18,5–40. Kvinnorna i interventionsgruppen fick fyra stycken personliga möten där råd och feedback gavs på livsstilsförändringar. Kvinnorna blev rådda till att äta en hälsosam kost med råd baserade på Healthy Start - Young family network (20, 21). De uppmuntrades att uppnå 150 minuter moderat fysisk aktivitet i veckan och de rekommenderades även att självmonitorera sin egen viktökning genom regelbunden vägning hemma (20).

## 1.4 Metformin

Metformin är ett läkemedel som används för behandling av diabetes typ 2 hos vuxna och för behandling av graviditetsdiabetes. I första hand behandlas både diabetes typ 2 och graviditetsdiabetes med kostförändring och ökad fysisk aktivitet men när den behandlingen inte är tillräcklig ges ofta läkemedlet metformin. Det kan också användas tillsammans med andra diabetes-behandlande läkemedel eller tillsammans med insulin. Verkningsmekanismerna för metformin är att det hämmar glukoneogenesen och glykogenolysen och det leder till en minskad produktion av glukos i levern. Metformin kan också öka känsligheten för insulin i kroppen genom ökat nyttjande av glukos i muskulaturen. Dessutom ger metformin en fördröjning av glukosabsorption (22, 23).

Det finns tidigare studier som visar att metformin har en påverkan, om än liten, på vikten hos personer med ett medel-BMI på 25,8 - 35,9 som inte har diabetes. Detta framgår i 11 av 14 studier sammanställda i en systematisk översikt från 2018. Eventuell tilläggsbehandling skiljde sig mellan de olika studierna och i några av studierna gavs metformin i tillägg till livsstilsbehandling eller tillsammans med den standardvård som erbjuds vid övervikt/fetma. Vid andra gavs det enskilt och jämfördes med livsstilsintervention respektive placebo. För-



ändringen i vikt skiljde sig mellan de olika studierna vilket delvis kan förklaras av att det också var stora skillnader i längden på studierna, från 6 månader till 15 år (24).

Att metformin påverkar viktninskning hos överviktiga och obesa tros bero på att metformin verkar i det centrala nervsystemet och det i sin tur leder till minskad aptit som setts ge ett minskat matintag som följd. Metformin påverkar även fettoxidation och inlagring av fett då fettoxidationen ökar och lipidsyntesen minskar. Detta i sig kan inte bidra till viktninskning men kan möjligen påverka insulinkänsligheten. Den faktiska förändringen som setts i vikt är cirka 1–5 kg vilket beskrivs som en relativt liten och kliniskt obetydelsefull effekt för en person med övervikt eller fetma som behöver en större viktnedgång för att nå BMI för normalvikt (25).

Studier har även gjorts där de tittat enbart på läkemedlet metformins effekt vid viktförändring hos gravida överviktiga/obesa kvinnor (15). I denna studie var det primära utfallsmåttet barnets födelsevikt. De tittade även på mödrarnas totala viktuppgång under graviditeten. Inga signifikanta skillnader visades mellan interventions- och kontrollgrupp på dessa två effektmått (15).

### **1.5 Problemformulering**

En allt större andel kvinnor går idag in i en graviditet med manifest övervikt eller fetma och som det beskrivs ovan kan livsstilsintervention ha betydelse för storleken på viktuppgång under graviditet. Potentiellt kan två interventioner med relativt liten effekt stödja varandra och ge en effekt som då kan vara större än summan av de båda ingående. Den gravida kvinnan kan känna ett större empowerment när man sätter in ett batteri av stöd. Emellertid kan det även vara tvärtom, att två interventioner ger mindre effekt än den summan av de två ingående, därför att en behöver fokusera på en sak i taget. Det vore intressant för en dietist att veta vilka slutsatser en kan dra gällande kombinationsbehandling med livsstil och metformin.

### **1.6 Syfte**

Syftet med denna systematiska översiktsartikel är att undersöka om kombinationen av dessa interventioner, metformin och livsstilsråd gällande kost och fysisk aktivitet, har någon effekt på viktuppgången under graviditet hos överviktiga/obesa kvinnor jämfört med enbart livsstilsintervention.

### **1.7 Frågeställning**

Har metformin som adjuvans till livsstilsintervention en effekt på viktökningen hos gravida överviktiga/obesa kvinnor jämfört med bara livsstilsintervention?

## **2. Metod**

Utfallsmått för denna studie valdes att vara kvinnors viktförändring (gestational weight gain), mätt i kilogram eller BMI, under graviditet. En livsstilsbehandling med kost och träning och med minst ett tillfälle med undervisning av dietist eller annan vårdpersonal utbildad inom området, tillsammans med ett dagligt intag av metformin i tablettform.

## 2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

I denna systematiska översiktsartikel har randomiserade kontrollerade humanstudier skrivna på svenska eller engelska varit ett av kriterierna som inkluderats vid val av studier. Kvinnor som var gravida i vecka 10–20 med en samtidig övervikt eller fetma det vill säga med ett BMI  $\geq 25$  var ett av inklusionskriterierna. Likaså livsstilsintervention med minst ett fysiskt möte med dietist eller dylikt var en nödvändig del i behandlingen för att studien skulle inkluderas. Ytterligare inklusionskriterier var att behandling med metformin skulle vara en del av intervention samt att var att vikt måste varit uppmätt från inskrivningstillfället. Studier gjorda på kvinnor med diabetes typ 1 eller 2, lever- eller njursjukdom, tvillinggraviditet eller med ett BMI  $< 25$  exkluderades.

## 2.2 Datainsamlingsmetod

Databaserna PubMed och Scopus användes för att göra litteratursökningar. Utifrån vald population och valt utfallsmått eftersöktes möjliga synonymer och ordens eventuella engelska MeSH-term i Karolinska Institutets uppslagsverk ”Svensk MeSH”. Sista sökningen gjordes 2019-02-05. I PubMed gjordes totalt fyra sökningar där sökorden delades upp i olika block. MeSH-termer som användes var ”Pregnant women”, ”Overweight”, ”Obesity”, ”Gestational Weight Gain”, ”Life change events”, ”Healthy lifestyle”, ”Health promotion” och ”Life style”. Dessa sökord samt ”Obese”, ”Life”, ”Intervention\*” och ”Change\*” användes också för sökning i ”title and abstract”. Söktermerna presenteras i tabell 2. Efter första sökningen lades avgränsningar till för att få fram RCT-studier genom att lägga till ett sökblock (block 3) med ”Random\*” och ”Blind\*”. Efter andra sökningen lades ytterligare ett sökblock till (block 4) med ”Metformin”.

I Scopus gjordes en sökning och då användes sökorden ”Pregnant women”, ”Obesity”, ”Overweight”, ”Gestational weight gain”, ”Pregnancy weight gain”, ”Lifestyle intervention”, ”Lifestyle” och ”Metformin” för sökning i ”title and abstract”.

**Tabell 2. Använda termer**

<b>MesH-termer</b>	Pregnant Women, overweight, obesity, Gestational weight gain,	Life change events, Life style, healthy lifestyle, health promotion		
<b>Fria sökord (Ti/Ab)</b>	Pregnant women, overweight, obesity, obese, “Gestational weight gain”, “Pregnancy weight gain”	“Lifestyle intervention”, healthy lifestyle, health promotion, Life style, Life, Intervention*, Change*	Random*, Blind*	Metformin

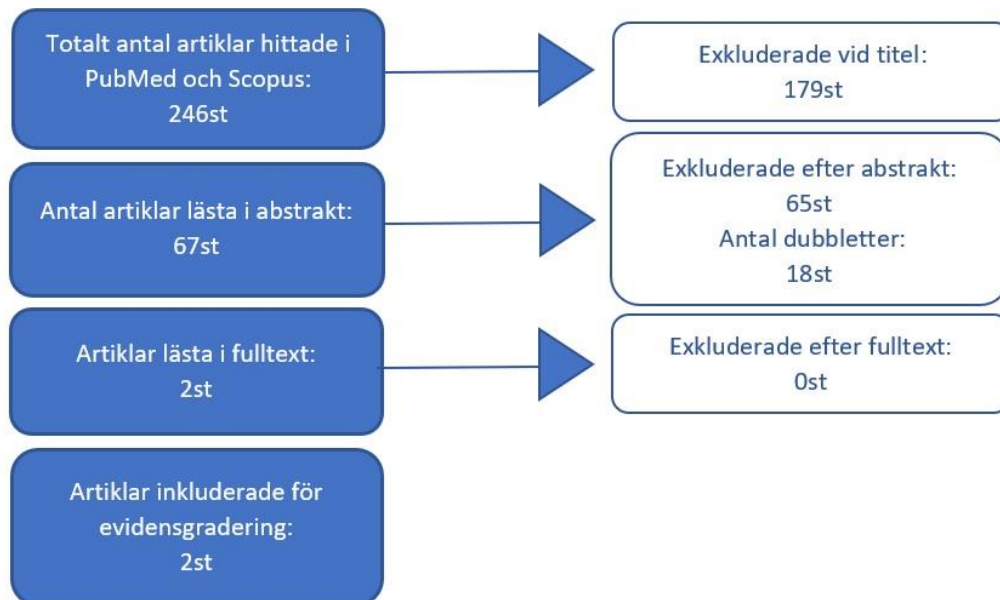
**Tabell 3. Beskrivning av litteratursökningen**

Sökning	Databas	Datum	Sökord, fri sökning och via MeSH term	Avgränsningar	Antal träffar	Antal utvalda artiklar	Referenser till utvalda artiklar
1	PubMed	2019-01-21	Pregnant women AND overweight OR obesity OR obese AND gestational weight gain OR pregnancy weight gain AND life change events OR life style OR lifestyle intervention	-	93	23	(1)
2	PubMed	2019-01-21	Pregnant women AND overweight OR obesity OR obese AND gestational weight gain OR pregnancy weight gain AND healthy lifestyle OR health promotion OR life style OR Life AND intervention* OR change* AND random* OR blind*		123	38 (13)	(1)
3	PubMed	2019-01-27	Pregnant women AND overweight OR obesity AND gestational weight gain OR pregnancy weight gain AND life change events OR life style OR lifestyle intervention AND random* OR blind* AND metformin		3	2 (1)	(1, 18)
4	Scopus	2019-01-31	Pregnant women AND overweight OR obesity AND gestational weight gain OR pregnancy weight gain AND lifestyle OR lifestyle intervention AND metformin		7	2 (2)	(1, 18)
5	PubMed	2019-02-05	Pregnant women AND overweight OR obesity OR gestational weight gain OR pregnancy weight gain AND random* OR blind* AND metformin		20	2 (2)	(1, 18)
<b>Totalt antal studier</b>					<b>246</b>	<b>67</b>	<b>(1, 18)</b>

\* Dubletter inom parentes

## 2.3 Databearbetning

Vid sökningen i PubMed och Scopus identifierades 246 stycken artiklar. Granskning skedde av två oberoende granskare. Totalt 179 stycken av de 246 artiklarna exkluderades efter titel. Därefter lästes och granskades de resterande 67 artiklarnas abstrakt och ytterligare 18 artiklar sållades bort på grund av dubletter. Av de kvarvarande 49 artiklar var det två artiklar med liknande intervention som valdes ut. Dessa två artiklar lästes i fulltext av båda granskarna som båda kom fram till att de klarade sig inom ramen för inklusions- och exklusionskriterierna. Se figur 1.



**Figur 1. Databearbetning**

## 2.4 Granskning av relevans och kvalitet

De två utvalda artiklarna granskades med hjälp av Statens Beredning för Medicinsk Utvärderings (SBU) granskningsmall för randomiserade studier (26). Artiklarnas kvalitet bedömdes först av de båda författarna enskilt och senare jämfördes resultatet tillsammans och eventuella oklarheter och skillnader diskuterades. Gemensam överenskommelse om artiklarnas kvalitet fastslogs. Granskningen innefattar bedömning av selektionsbias, behandlingsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktbias. Slutligen gjordes en totalbedömning för hög, medelhög eller låg risk för bias.

## 2.5 GRADE

För att sammanväga evidensgraderingen för de båda artiklarna som använts gjordes en bedömning enligt GRADE. GRADE är ett internationellt underlag som används för att gradera det vetenskapliga underlaget på interventions- och behandlingsstudier. Vid RCT-studier bedöms följande fem punkter: studiekvalité, samstämmighet/överensstämmelse, överförbarhet/relevans, precision i data samt risk för publikationsbias. Slutliga bedömningen ger evidensstyrkan stark (++++), måttligt starkt (+++), begränsat (++) , otillräckligt (+) (27).

### **3. Resultat**

De två artiklar som valdes ut efter sökningen har utfört sina studier på samma typ av population, med samma typ av intervention och med samma typ av kontrollgrupp. Det som skiljer de två studierna åt är att det finns en viss skillnad i livsstilsråden i deras interventioner, exempelvis i Syngelaki et al. rekommenderades studiedeltagarna att utföra någon form av fysisk aktivitet under 30 minuter varje dag (18) och i Dodd uppmuntrades deltagarna att sätta egna mål gällande fysisk aktivitet men fick även inledningsvis individuella råd angående fysisk aktivitet (1). Evidensgradering och slutsatser bygger på en gemensam bedömning av båda studierna.

#### **3.1 Dodd et al. 2018**

Den första studien är en dubbelblindad randomiserad kontrollerad studie utförd i Australien. Det primära syftet med studien var att undersöka vilken effekt ett tillägg av metformin till livsstilsintervention hos överviktiga/obesa gravida kvinnor har på födelsevikten hos det nyfödda barnet. En av de sekundära effekterna som studeras är om tillägget av metformin till livsstilsintervention har någon påverkan på moderns viktuppgång under graviditeten. Från tre stora sjukhus i Australien rekryterades 524 kvinnor som var gravida i vecka 10–20. Studien pågick sedan fram till gravidvecka 36, studielängden var därav mellan 16–26 veckor.

Inklusionskriterier för studien var kvinnor gravida i vecka 10–20 och med ett BMI  $\geq 25$ . Exklusionskriterier var kvinnor gravida med flera foster, diagnostiserade med diabetes typ 1 eller 2 före sin graviditet, nedsatt funktion i njurar eller lever.

Kvinnorna randomiserades till interventions- respektive kontrollgruppen enligt 1:1 metod med en fyra blocks indelning efter center, BMI (övervikt 25–29,9 alt. obese/fetma  $\geq 30$ ) samt om det var förstföderska eller antal tidigare graviditeter. Interventionsgruppen fick till att börja med en tablett metformin á 500mg som under första veckan togs en gång per dag. Veckan efter ökades dosen till två tabletter per dag, vecka tre var dosen tre tabletter á 500 mg per dag. Slutligen vecka fyra var dosen fyra tabletter á 500 mg per dag och denna dos behölls sedan resten av studietiden. Kontrollgruppen fick en identisk tablett med placebo och gjorde samma procedur som interventionsgruppen. Följsamheten bedömdes efter att kvinnorna fick fylla i en enkät under vecka 36 och utifrån det var det 56% av kvinnorna i interventionsgruppen (n=256) och 59% av kvinnorna i kontrollgruppen (n=258) som uppgav att de tog den maximala dosen med fyra tabletter om dagen. Från interventionsgruppen var det 29% av kvinnorna och 33% av kvinnorna i kontrollgruppen som inte var medräknade i följsamheten på grund av att de inte fyllt i enkäterna för antalet tagna tabletter eller att de inte har angivit eventuell annan medicinering som kan påverka samt om de upplevt biverkningar.

Båda grupperna fick sedan kost- och livsstilsintervention innehållande tre personliga möten, två med en dietist och ett med en studieassistent. Studieassistenten gjorde även telefonuppföljning med respektive deltagare vid vecka 20, 24 och 32. Kostråden deltagarna fick överensstämmer med australiensiska standarder och innebar att kvinnorna uppmuntrades att ha en jämn fördelning mellan kolhydrater, protein och fett och en samtidig minskning av energitäta livsmedel och mättade fetter. Rekommendationen var också ett ökat intag av fiberrika livsmedel som frukt och grönsaker samt tre portioner mejeriprodukter per dag. Kvinnorna fick i inledningen ett individuellt anpassat upplägg för kost och fysisk aktivitet. Utifrån det uppmuntrades kvinnorna att själva fastställa rimliga förändringar för kost och fysisk aktivitet att uppnå. De fick en mall att använda till hjälp för att följa och utvärdera sina förändringar. Vid vecka 28 och 36 fick kvinnorna svara på ett frågeformulär med frågor om bland annat matfre-

kvens och träningsmängd. I studiens appendix redovisas utifrån det medelvärdet för interventionsgruppen respektive kontrollgruppen vad gäller Total Energy Intake, Glykemiskt index, Glykemisk Load, Healthy Eating Index samt Metabolic Equivalent Task Score (measure of physical activity) (1).

Totalt sett anses studien ha låg risk för systematisk bias. Detta då följande bedömning gjorts: Risken för selektionsbias bedöms som låg då vald randomiseringsmetod anses lämplig samt att fyra blocksindelningen som är gjord bedöms adekvat. Behandlingsbias bedöms som låg då både studiedeltagare och behandlare blindats samt att interventionsgruppen och kontrollgruppen fått samma behandling förutom interventionen. Risken för bedömningsbias är satt som låg då utfallet var väldefinierat samt att lämpliga statistiska mått har använts. Bortfallsbias är bedömt som lågt då det var ett litet bortfall, < 2% som var jämt fördelat mellan interventions- och kontrollgruppen, fem stycken per grupp. Anledningarna till bortfall är analyserade. Ingen nedgradering är gjord trots eventuella brister i följsamheten vad gäller metformin då studien följde en intention-to-treat princip och detta väl kan vara representativt för denna population. I interventionsgruppen berodde bortfallen på att fem kvinnor drabbats av missfall före graviditetsvecka 20. I kontrollgruppen berodde bortfallet på att en kvinna tog tillbaka sitt samtycke, två kvinnor fick missfall före graviditetsvecka 20 och två kvinnor fick dödfödda spädbarn efter vecka 20. Rapporteringsbias bedöms vara låg risk då det följt ett studieprotokoll som är publicerat i förväg och primära som såväl sekundära utfallsmått har angivits. Ingen intressekonfliktbias bedöms.

### **3.2 Syngelaki et al. 2016**

Den andra studien är en dubbelblindad randomiserad kontrollerad studie vars syfte var att undersöka metformins och placebos effekt i tillägg till livsstilsråd på gravida överviktiga kvinnor. Studien är utförd i Storbritannien. Det primära effektmåttet i studien var median födelsevikten hos nyfödda barn, där effekten som ville ses var en reduktion av risken att födas stor för sin ålder (large for gestational age). Sekundära effekter var viktuppgång under graviditeten, incidens av graviditetsdiabetes och preeklampsi. Totalt ingick 450 gravida kvinnor i studien från början. Studien pågick från graviditetsvecka 12–18 till och med vecka 36 eller tidigare om barnet föddes tidigare. Studielängden blev därav 18–24 veckor.

Inklusionskriterierna för studien var följande, BMI > 35, gravid mellan vecka 12–18, singelgraviditet (att modern enbart väntade ett barn). Exklusionskriterierna för studien var om moderns ålder var under 18 år, om det fanns historik av diabetes, om modern var gravid med mer än ett foster, om fostret hade en stor defekt som upptäcktes vid scanning mellan vecka 11–13, lever-, njure- eller hjärtsvikt och hyperemesis gravidarum. Ytterligare exklusionskriterier var om kvinnan fick missfall eller redan stod på behandling med metformin eller om det var känt sen tidigare att kvinnan var känslig för metformin.

Deltagarna randomiserades enligt 1:1 ratio som med hjälp av dator-genererade i random nummer för att få antingen metformin eller placebo. Inga block eller stratifieringar användes. Metformingruppens och placebogruppens utförande var identiska. Placebotabletterna såg ut och smakade som metformintabletterna. Tabletterna skrevs ut till kvinnorna vid deras första besök. Alla kvinnor fick standardiserade personliga råd om hälsosam mat där det främst rekommenderades mat med lågt glykemiskt index. Alla kvinnor fick också rådet om att träna minst 30 minuter varje dag. Dosen på det dagliga intaget av metformin var första veckan 1 g, vilket successivt ökade med 0,5 g varje vecka tills maxdosen på 3 g/dag uppnåddes.

Vid vecka 28 i graviditeten fick alla kvinnor genomföra en glukosbelastning. En vecka innan detta test så pausades intaget av metformintabletterna eller placebotabletterna. Om testet kom tillbaka normalt så fortsatte studien som förut. De kvinnor som fick tillbaka ett resultat som inte ansågs vara normalt enligt the World Health Organizations kriterier för graviditetsdiabetes, fick rådet att fortsätta studien som planerat men att även börja övervaka glukosvärdet i hemmet. I de fall där kvinnorna inte kunde nå det rekommenderade blodglukosvärdet tillsattes insulin till behandlingen.

Uppföljning skedde var 4–6 vecka gällande metformin eller placebo men även med kontroll av modern där vikt och blodtryck togs och även urinprov för att bedöma mängden protein och ketoner. Följsamheten bedömdes utifrån antalet tabletter som lämnades tillbaka utav studiedeltagarna. Det ansågs vara bra följsamhet om antalet tabletter som lämnades tillbaka var 50% eller mindre av vad som skrevs ut vid start. Totalt sett bedömdes 79,5% av deltagarna ha bra följsamhet, 82,7 % i interventionsgruppen och 76,3 % i kontrollgruppen. Studien genomfördes enligt en intention-to-treat princip och följde ett i förväg publicerat studieprotokoll. Bortfallet i studien var totalt 11,1% men var jämnt fördelat mellan de båda grupperna, 27 i kontrollgruppen och 23 i interventionsgruppen och berodde på att deltagarna tog tillbaka sitt samtycke för att delta i studien (18).

Vid kvalitetsgranskning av studien bedöms den ha totalt sett låg risk för systematiska bias. Detta grundat på att den ansågs ha låg risk för selektionsbias då de har använt en lämplig randomiseringsmetod och grupperna är sammansatta likartat. Vidare bedöms det finnas en låg risk för behandlingsbias då det var en dubbelblind studie där båda grupperna har blivit exponerade likartat bortsett från interventionen. Risken för bedömningsbias bedöms vara låg då utfallsmåttet var okänsligt för bias och har definierats på ett lämpligt sätt, mätts vid optimala tidpunkter och använt ett lämpligt statistiskt mått. Bortfallsbias bedöms som låg trots ett bortfall på 11,1%. Detta baseras på att studien pågick under 18–24 veckors tid och att de från början räknat på att kunna ha ett bortfall på 20% och ändå behålla sin power. Bortfallet var inte analyserat och det var enbart de som fullföljde studien vars resultat var med. Rapporteringsbias ansågs vara låg då studien följer ett i förväg publicerat studieprotokoll och har angett vilka mått som var primära respektive sekundära. Risk för intressekonfliktbias bedöms som låg. Totalt sett anses studien hålla hög kvalitet. Se tabell 4.

**Tabell 4. Beskrivning av studier**

Författare, år, land	Studiedesign	Studiepopulation	Interventioner		Studiekvalitet
Dodd J.M. et al, 2018, Australien	RCT	<p>Gravida, överviktiga/obesa kvinnor</p> <p>Interventionsgrupp medel-BMI: 32,5</p> <p>Kontrollgrupp medel-BMI: 32,05</p>	<p><b>Interventionsgrupp:</b> Metformin + Livsstilsråd</p> <p><i>Dos metformin:</i> vecka 1: 500mg/dag vecka 2: 1000mg/dag vecka 3: 1500mg/dag vecka 4 - 36: 2000mg /dag</p> <p><i>Livsstilsråd</i> - Minskat intag av energitäta livsmedel - 2 portioner frukt/dag - 5 portioner grönsaker/dag - 3 portioner mejeriprodukter/dag - Individuellt schema för kost och fysisk aktivitet</p>	<p><b>Kontrollgrupp:</b> Placebo + Livsstilsråd</p> <p><i>Livsstilsråd:</i> - Minskat intag av energitäta livsmedel - 2 portioner frukt/dag - 5 portioner grönsaker/dag - 3 portioner mejeriprodukter/dag - Individuellt schema för kost och fysisk aktivitet</p>	Hög
Syngelaki A. et al, 2016, United Kingdom	RCT	<p>Gravida, överviktiga/obesa kvinnor</p> <p>Interventionsgrupp median-BMI: 38,6</p> <p>Kontrollgrupp median-BMI: 38,4</p>	<p><b>Interventionsgrupp:</b> Metformin + livsstilsråd.</p> <p><i>Dos metformin:</i> vecka 1: 1g/dag vecka 2: 1,5g/dag vecka 3: 2g/dag vecka 4: 2,5g/dag vecka 5–36: 3g/dag</p> <p><i>Livsstilsråd:</i> Personliga råd angående hälsosam mat med betoning på att välja mat med lågt glykemiskt index och uppmuntran om att vara fysiskt aktiva 30 min/dag.</p>	<p><b>Kontrollgrupp:</b> Placebo + livsstilsråd</p> <p><i>Livsstilsråd:</i> Personliga råd angående hälsosam mat med betoning på att välja mat med lågt glykemiskt index och uppmuntran om att vara fysiskt aktiva 30 min/dag</p>	Hög



### 3.3 Resultat på gestational weight gain

Resultatet för utfallsmåttet gestational weight gain för kvinnorna i de båda studierna var följande, i Dodd et al. blev medelvärdet för viktökningen 7,48 kg i interventionsgruppen och 8,72 kg i kontrollgruppen. Det gav en medelskillnad på 1,24 kg mellan kontrollgruppen och interventionsgruppen, med ett p-värde på 0,048, vilket innebär att det fanns en signifikant skillnad. I Dodd et al har det även publicerats ett effektmått efter justering av moderns rökstatus, ålder vid studiens start samt socioekonomi och då blev resultatet -1,18 kg i viktskillnad mellan kontrollgrupp och interventionsgrupp med ett p-värde på 0,053 (1). I Syngelaki et al. studien blev medianvärdet för viktökningen 4,6 kg i interventionsgruppen och 6,3 kg i kontrollgruppen. Det gav en total skillnad i medianvärdet på 1,7 kg, med ett p-värde på <0,001, vilket i även detta fall innebär att det fanns en signifikant skillnad (18).

**Tabell 5. Beskrivning av resultat**  
Effektmått (viktökning i kilogram)

Försteförfattare, år, referens	Effekt i interventionsgrupp, I ( $\Delta$ )	Effekt i kontrollgrupp, K ( $\Delta$ )	Interventionseffekt ( $\Delta I$ minus $\Delta K$ )	P-värde för differens
Dodd J.M. et al, 2018	7,48 kg	8,72 kg	-1,24 kg	0,048
Syngelaki A. et al, 2016	4,6 kg	6,3 kg	-1,7 kg	<0,001

### 3.4 Evidensgradering

Evidensgradering för det valda utfallsmåttet; gestational weight gain, där interventionen var metformin i tillägg till livsstilsråd utgick från starkt vetenskapligt underlag (++++). Grundat på att båda studierna var RCT-studier. Efter en gemensam bedömning i GRADE blev bedömningen att tillägg av metformin till livsstilsråd under graviditet för överviktiga eller obesa kvinnor har måttligt tillförlitlighet (+++).

**Tabell 6.** Evidensstyrka för utfallsmåttet gestational weight gain vid intervention med metformin som adjuvans till livsstilsråd.

	<b>Effektmått:</b>
	- <b>Viktuppgång (kilogram)</b>
<b>Antal studier:</b>	<i>2 stycken</i>
<b>Risk för bias:</b>	<i>Inga begränsningar 0</i>
<b>Överensstämmelse:</b>	<i>Inga problem 0</i>
<b>Överförbarhet:</b>	<i>Ingen osäkerhet 0</i>
<b>Precision:</b>	<i>Oprecisa data -1</i>
<b>Publikationsbias:</b>	<i>Inga problem 0</i>
<b>Evidensstyrka:</b>	<i>Måttlig (+++)</i>

### 3.4.1 Förklaring till evidensgradering

Risk för bias bedömdes till inga begränsningar då båda studierna bedömdes ha låg risk för selektionsbias, behandlingsbias och bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias och intressekonfliktsbias. Överensstämmelsen mellan studierna bedömdes till inga problem då båda studierna har fått signifikanta resultat på det valda effektmåttet. Vidare bedöms överförbarheten mellan de båda studierna till ingen osäkerhet. Populationerna är relevanta i Sverige och även råden som ges gällande kost och fysisk aktivitet är relevanta och överförbara till Sverige. Vid precision bedöms det finnas oprecisa data, detta grundar sig i att trots signifikanta resultat så är effekten på det valda effektmåttet, gestational weight gain, liten. Det bedömdes att det ej fanns några problem med publikationsbias då det var medelstora studier och det fanns ingen risk för intressekonflikt.

## 4. Diskussion

I denna systematiska översiktsartikel framgår det en signifikant skillnad på vårt effektmått, gestational weight gain, hos de deltagare som fått metformin i tillägg till livsstilsråd.

### 4.1 Metoddiskussion

De databaser vi har använt oss av vid vår litteratursökning är Scopus och PubMed. Då det finns många andra databaser tillgängligt kan det finnas en risk att artiklar relevanta för vårt ämne har missats. En annan begränsning i litteratursökningen kan vara de valda sökorden. Vid just sökning nummer fem valdes sökorden "Life style", "Life change events" och "Lifestyle intervention" bort. Detta grundades på att det bedömdes finnas en risk att missa artiklar där livsstilsintervention var en del i behandlingen men inte med just orden ovan i titel eller abstrakt.

Vi ser det som en styrka att vi vid databearbetningen var två oberoende granskare som var för sig granskade de artiklar vi fann vid litteratursökningen och därefter kom fram till de två ar-

tiklar vi slutligen gick vidare med. Vid granskning av våra två artiklar i fulltext så granskade vi båda artiklarna var för sig efter SBU granskningsmall vilket även det ger en styrka då vi har sett det från olika infallsvinklar. Den slutliga bedömningen gjordes dock gemensamt efter en diskussion runt våra enskilda bedömningar. Eftersom det trots allt är en subjektiv bedömning så finns det risk att en annan granskare skulle bedömt annorlunda.

Då våra studier hade relativt lika interventioner, storlek på population och resultat så var det någorlunda enkelt att göra en gemensam bedömning i GRADE. Den gemensamma sammanvägningen i GRADE gjordes först av två granskare för att sen diskutera fram ett slutligt resultat. Studierna gick från starkt vetenskapligt underlag (++++) till måttligt vetenskapligt underlag (+++) då vi bedömde precision som oprecisa data, trots en signifikant skillnad i resultatet så bedömer vi att effekten på vårt valda effektmått är liten.

## 4.2 Resultatdiskussion

### 4.2.1 Studiernas metoder

Båda studierna har liknande design, där interventionen går ut på att deltagarna får livsstilsråd med tillägg av metformin och kontrollgruppen får livsstilsråd med tillägg av placebo. Det finns några specifika skillnader vad det gäller livsstilsråden. Men det är svårt att bedöma huruvida dessa skillnader har gett effekt på resultatet då det inte framgår någon information om deltagarnas följsamhet till de råd som gavs om kost och fysisk aktivitet. Mängden metformin skiljer sig åt med totalt 1 g vid maxdos per dag mellan studierna. I Syngelaki et al. är maxdosen av metformin 3 gram per dag och maxdosen i Dodd et al. är 2 gram per dag (1, 18). Ser en till resultatet så har Syngelaki et al. en större effekt i resultatet,  $-1,7(18)$  jämfört med Dodd et. al.,  $-1,24(1)$ . Det är dock svårt att avgöra vad som påverkat vad.

I Syngelaki et al beskrivs det som bra följsamhet om deltagarna lämnade tillbaka 50% eller mindre av de tilldelade tabletterna medan i Dodd et al mättes följsamheten genom att deltagarna fick uppge hur många tabletter det tagit via en enkät (1, 18). I Syngelaki et al skriver de att 79,5% av deltagarna har tagit 50% eller mer av den tilldelade metformindosen (18). I Dodd et al uppgavs 68,8% har tagit maxdosen, 354 av 514 (1). Vår uppfattning är att båda dessa metoder är vanliga för att bedöma följsamheten men det ger ändå en viss osäkerhet i hur många tabletter deltagarna faktiskt tagit och då hur mycket metformin respektive deltagare faktiskt fått i sig. Resultatet av viktförändring innefattar även de deltagare som tagit färre tabletter än maxdosen av metformin och även de som vi inte vet om de tagit tabletterna alls. Vi kan inte bortse från att detta kan ha påverkat resultatet av metformins effekt.

Vad gäller livsstilsinterventionerna för respektive studie framgår inte följsamheten för dessa i studierna. I Dodd et al skriver de att detta följs upp av en studieassistent vid vecka 20, 24 och 32 samt med ett frågeformulär vid vecka 28 och 36. I sitt appendix redovisar de resultat för medelvärdet av Totalt energiintag, Healthy eating intake, Glykemiskt index, Glykemisk load och Metabolic Equivalent Task Score (measure of physical activity)(1). Inget av dessa har någon signifikant skillnad mellan interventionsgruppen och kontrollgruppen. Det kan möjligen styrka metformins del i det hela något om det varit lika i grupperna vad gäller intag och fysisk aktivitet. Dels är det åter uppgifter som är angivna av varje deltagare och inte säkert att det är helt överensstämmande med hur det faktiskt var. Det framgår inte heller hur de kommit fram till dessa siffror och eftersom det är medelvärde som anges kan det finnas stora variationer inom grupperna.

I Dodd et al var bortfallet mindre än 2% och lika fördelat mellan intervention- och kontrollgrupp (5st/grupp) vilket bedöms som lågt (1). I Syngelaki et al. var bortfallet 11,1%, också

här jämt fördelat mellan grupperna (23st vs. 27st) och det bedöms också som lågt då det är en studie som pågått under en längre tid (18). Vi ser det låga bortfallet som en styrka i denna systematiska översikt och det styrks ytterligare av att orsakerna till bortfallet även är väl diskuterade i studierna.

#### **4.2.2 Gestational weight gain**

Ser man till resultatet på gestational weight gain så finns det en signifikant skillnad i båda studierna mellan interventions- och kontrollgrupp, den är i medeltal 1,2 - 1,7 kg. Vi bedömer det som en förhållandevis liten skillnad. Det grundar vi på att det i studierna inte framgår hur eller när på dagen vikten är uppmätt och att det kan innebära individuella skillnader om till exempel en måltid har intagits precis innan, klädsel vid vägning och hur kvinnans toalettbesök sett ut innan vägningen. Det vi anser blir problematiskt i båda studierna är att bedöma vad som givit effekt på vad.

I båda studierna är kvinnornas viktuppgång, såväl interventionsgruppen som kontrollgruppen inom NNR:s rekommenderade spann för hälsosam viktuppgång under graviditet. Kvinnor med övervikt rekommenderas att gå upp inom spannet 7-11 kg och kvinnor med fetma 5-9 kg (6). Alla grupper hamnar dessutom inom spannet för vad som rekommenderas för en gravid kvinna med fetma, trots att studierna även rekryterat kvinnor med övervikt som då tillåts ha en högre viktuppgång för att ändå räknas som hälsosam (6). Att alla grupperna hamnar inom NNR:s riktlinjer anser vi gör det svårt att bedöma om interventionen (metformin) i interventionsgruppen verkligen givit effekt, eller om det är de livsstilsråd som getts i både kontrollgrupp och interventionsgrupp som är grunden för effekten.

I Dodd et. al var viktuppgången i interventionsgruppen 7,48 kg och i kontrollgruppen 8,72 kg (1). I Syngelaki et. al var viktuppgången i interventionsgruppen 4,6 kg och i kontrollgruppen var den 6,3 kg (18). I Syngelaki et al. ser vi en större signifikant skillnad mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp och i denna studie är maxdosen på metformin högre än i Dodd et al. (1, 18). Men skillnaden är fortfarande relativt liten och hamnar som sagt inom vad som rekommenderas av NNR (6). Detta trots att kontrollgruppen inte har fått metformin utan bara livsstilsråd och placebo i tillägg (18). Det ska dock tilläggas att kvinnorna har gått in i studien vid olika tidpunkter i sin graviditet och en viss viktuppgång kan ha skett redan innan studiens början, samt att en viss viktökning kan ha skett efter sista mätningen som gjordes vecka 36 vilket innebär att den totala viktuppgången för kvinnorna kan ha varit större.

Ser vi sen dessutom tillbaka till Peaceman et al. studie där de enbart undersökte livsstilsinterventionens inverkan på viktuppgång under graviditet så finns det en signifikant skillnad mellan interventionsgrupp och kontrollgrupp. Skillnaden var totalt -1,6 kg mellan grupperna (19), en siffra som är lik siffran i Syngelaki et al. studie som är 1,7 kg (18) och större än den vi ser i Dodd et al. studie på 1,24 kg (1). Detta får oss att fundera på om det är så att metforminet i sig inte givit något resultat utan att det faktiskt är de livsstilsråd som gavs som gjort det.

#### **4.3 Slutdiskussion**

Vi har funderat på hur möjlig överförbarheten av studiernas behandling är i andra delar av världen. I Sverige innebär det kanske inga direkta problem då vi har en jämlik sjukvård och den är kraftigt subventionerad vilket innebär att varje individ endast betalar en liten del av sina sjukvårdskostnader samt att ingen blir nekad sjukvård. Men om studiernas behandling skulle överföras till verkligheten i till exempelvis USA där många inte har tillgång till sjukvård som vi har i Sverige, kan det bli problem. Sjukvården i USA är kostsam och många sagnar försäkringar för just detta och får i många fall bekosta det själva (28). Det kan resultera i

att en gravid kvinna väljer att inte besöka en barnmorska eller läkare för att få hjälp och råd under sin graviditet och då är det kanske ännu mindre aktuellt med ytterligare besök hos en dietist.

Som vi nämnt tidigare så är övervikt och fetma ett växande globalt problem idag. Men det är ett problem som går att förebygga och behandla (2). I Förenta Nationernas konvention om ekonomiska sociala kulturella rättigheter, artikel 12, står det att alla människor på denna jord ska ha rätt till bästa möjliga psykiska och fysiska hälsa. Alla stater som ingår i FN har en skyldighet att se till att åtgärder utförs för att bland annat förebygga och behandla sjukdomar (29). Detta innebär att länder som är medlemmar i FN har skyldighet att förebygga och behandla fetma. Eftersom fetma i sin tur dessutom kan leda till andra sjukdomar anser vi att det är av stor vikt att förebygga och behandla detta i ett tidigt stadie. De studier vi beskriver i denna översikt är därför viktiga, då en hög viktuppgång hos en gravid kvinna kan göra att barnet hon föder löper en större risk att själv utveckla fetma under sin livstid.

Det finns, om än små, belägg för att metformin i tillägg till livsstilsintervention kan ge effekt på viktökningen hos gravida och överviktiga eller obesa kvinnor. Därav kan vi ej räkna bort metformin helt. Men vilken roll metformin har på viktne­dgång blir svårt att bedöma när vi inte vet exakt hur livsstilsinterventionerna har följts av deltagarna. Även om vi har fått några siffror i Dodd et al. beskriver det inte alls vad patienterna faktiskt har ätit eller vilken typ av fysisk aktivitet som utförts eller hur ofta. Finns det individuella skillnader här och hur har det då påverkat den minskade viktuppgången? Det är frågor vi ställer oss och vi vet att det finns stora svårigheter med att följa följsamhet för studier med kost som en del i interventionen. Vi önskar dock att det görs fler studier med mer specifika livsstilsinterventioner som följs upp på ett tydligare sätt för att få en ännu tydligare bild om metformin faktiskt ger effekt.

## **5. Slutsats**

Det finns måttlig (+++) vetenskaplig evidens att metformin i tillägg till livsstilsråd under graviditet för överviktiga eller obesa kvinnor troligtvis innebär att fler kvinnor får en lägre viktuppgång under graviditeten (Det vill säga GRADE: måttlig tillförlitlighet).

Då den observerade viktökningen skilde mycket lite, jämfört med enbart livsstilsbehandling, är den kliniska relevansen av metforminbehandling fortfarande oklar.

## **6. Referenser**

1. Dodd JM, Louise J, Deussen AR, Grivell RM, Dekker G, McPhee AJ, et al. Effect of metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women who are overweight or obese: the GRoW randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2019;7(1):15-24.
2. World Health Organization. Obesity and Overweight Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2019 -03-11]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. World Health Organization. What are the health consequences of being overweight? Geneva: World Health Organization; 2013 [cited 2019 0311]. Available from: <https://www.who.int/features/qa/49/en/>.
4. Socialstyrelsen. Övervikt och fetma hos gravida kvinnor - utveckling över tid och komplikationer Stockholm: Socialstyrelsen; 2018 [cited 2019 0311]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20944/2018-4-27.pdf>.
5. Institute of M, National Research Council Committee to Reexamine IOMPWG. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Rasmussen KM, Yaktine AL, editors. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington (DC): National Academies Press (US) National Academy of Sciences.; 2009.
6. Nordiska ministerrådet. *Nordic Nutrition Recommendations 2012 - integrating nutrition and physical activity* Copenhagen: Nordic Council of Ministers; 2014 [cited 2019 0311]. Available from: <https://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:704251/FULLTEXT01.pdf>.
7. Begum F, Colman I, McCargar LJ, Bell RC. Gestational weight gain and early postpartum weight retention in a prospective cohort of Alberta women. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2012;34(7):637-47.
8. Dahlgren J. Pregnancy and insulin resistance. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2006;4(2):149-52.
9. Diabetesförbundet S. *Graviditetsdiabetes* Johanneshov: Svenska Diabetesförbundet; [updated 2017-10-12; cited 2019 0319]. Available from: [https://www.diabetes.se/diabetes/lar-om-diabetes/typer/graviditetsdiabetes/? t\\_id=1B2M2Y8AsgTpgAmY7PhCf%3d%3d& t\\_q=graviditetsdiabetes& t\\_tags=language%3asv%2csiteid%3aaaf9ca4c-d5a9-4627-8053-94a18f41fb7e& t\\_ip=83.226.208.10& t\\_hit.id=diabetes\\_se\\_Models\\_Pages\\_StandardPage/e\\_a813468-197a-44c1-8adb-9c21b661c2a7\\_sv& t\\_hit.pos=1](https://www.diabetes.se/diabetes/lar-om-diabetes/typer/graviditetsdiabetes/? t_id=1B2M2Y8AsgTpgAmY7PhCf%3d%3d& t_q=graviditetsdiabetes& t_tags=language%3asv%2csiteid%3aaaf9ca4c-d5a9-4627-8053-94a18f41fb7e& t_ip=83.226.208.10& t_hit.id=diabetes_se_Models_Pages_StandardPage/e_a813468-197a-44c1-8adb-9c21b661c2a7_sv& t_hit.pos=1).
10. Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2006;113(10):1126-33.
11. Bokslag A, van Weissenbruch M, Mol BW, de Groot CJ. Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate. *Early human development*. 2016;102:47-50.
12. Hansson S. *Preeklampsi och eklampsi - utredning* Lund: Internetmedicin; 2018 [cited 2019 0311]. Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=5744>.
13. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, Hughes R, Sattar N, Nelson SM, et al. Associations of gestational weight gain with maternal body mass index, waist circumference, and blood pressure measured 16 y after pregnancy: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(6):1285-92.
14. EUROCAT E-PPwSa. *European perinatal health report - Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010* Paris2013 [cited 2019 0319]. Available from: [https://www.europeristat.com/images/European%20Perinatal%20Health%20Report\\_2010.pdf](https://www.europeristat.com/images/European%20Perinatal%20Health%20Report_2010.pdf).

15. Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(10):778-86.
16. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor – Stöd för styrning och ledning Stockholm: Socialstyrelsen; 2018 [cited 2019 0311]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20995/2018-6-24.pdf>.
17. Livsmedelsverket. Gravid - råd om bra mat Uppsala: Livsmedelsverket; [updated 2019-01-28. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/kostrad-och-matvanor/gravida>.
18. Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, Hyer S, Akolekar R, Kotecha R, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(5):434-43.
19. Peaceman AM, Clifton RG, Phelan S, Gallagher D, Evans M, Redman LM, et al. Lifestyle Interventions Limit Gestational Weight Gain in Women with Overweight or Obesity: LIFE-Moms Prospective Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2018;26(9):1396-404.
20. Kunath J, Gunther J, Rauh K, Hoffmann J, Stecher L, Rosenfeld E, et al. Effects of a lifestyle intervention during pregnancy to prevent excessive gestational weight gain in routine care - the cluster-randomised GeliS trial. *BMC medicine*. 2019;17(1):5.
21. Koletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flothkötter M, Hellmers C, et al. [Nutrition in pregnancy - Practice recommendations of the Network "Healthy Start - Young Family Network"]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2012;137(25-26):1366-72.
22. FASS. Metformin Actavis Stockholm: FASS; 2017 [cited 2019 0311]. Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19960927000058>.
23. Vanky E, Odegard R. Metformin in pregnancy - safe or sorry? *Nature reviews Endocrinology*. 2018;14(10):570-2.
24. Lentferink YE, Knibbe CAJ, van der Vorst MMJ. Efficacy of Metformin Treatment with Respect to Weight Reduction in Children and Adults with Obesity: A Systematic Review. *Drugs*. 2018;78(18):1887-901.
25. Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2014;21(5):323-9.
26. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten - En handbok Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering 2017 [Bilaga 2. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier.]. Available from: [https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall\\_randomiserade\\_studier.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf).
27. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten - En handbok Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2016 [Kaptiel 10. Evidensgradering]. Available from: [https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok\\_kapitel10.pdf](https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok_kapitel10.pdf).
28. Jeppsson A. Allt fler oförsäkrade i USA får allt dyrare vård. *Läkartidningen*. 2007;1.
29. Regeringskansliet. FN:s konventioner om Mänskliga rättigheter Sverige: Regeringskansliet; 2011 [cited 2019 0312]. Available from: <https://www.regeringen.se/49baf9/contentassets/d6d5653029e14e338a4b86f5f4b34c6b/fns-konventioner-om-manskliga-rattigheter>.