

Titel: PCOS og graviditet, herunder metformin

Nøgleord:

- Polycystisk ovariesyndrom (PCOS)
- Metformin

Fremlagt og godkendt januar 2014

Arbejdsgruppe: Anne Marie Holm (Odense), Charlotte Mumm Ring (SVS), Elisabeth R Mathiesen (Rigshospitalet, endokrinolog), Fjóla Jonsdottir (Hvidovre), Helle Sand Odgaard (Ålborg), Jimmi Elers (Hillerød), Julie Galsgaard (Køge), Kasper Aaboe (Herlev), Katrine Hedengran (Hillerød), Katrine Dahl Pedersen (Århus), Marianne Andersen (Odense, endokrinolog), Nathalie Bülow (Herlev)

Tovholder: Jeannet Lauenborg (Herlev), lauenborg@dadlnet.dk

Revision af guideline *PCO og graviditet - metformin fra 2006*

Tidligere arbejdsgruppe: Peter Damm (tovholder), Anja Pinborg, Dorthe Andresen, Dorte Møller Jensen, Lillan Kemp, Thea Lousen, Elisabeth Mathiesen, Per Ovesen, Jes G Westergaard, Ditte Trolle

Indholdsfortegnelse

| | |
|---|---|
| Kliniske spørgsmål..... | 3 |
| Graviditetsrelaterede problemstillinger ved PCOS i 2. og 3. trimester | 3 |
| Fødselsrelaterede problemstillinger ved PCOS | 3 |
| Metforminbehandling i 2. og 3. trimester | 3 |
| Afgrænsning | 3 |
| Definition | 4 |
| Søgestrategi | 4 |
| Kliniske rekommendationer..... | 5 |
| English summary of guideline | 6 |
| Polycystisk ovariesyndrom og graviditet | 7 |

| | |
|--|----|
| OGTT og GDM | 7 |
| Præeklampsi/hypertension..... | 8 |
| Vægtøgning under graviditet..... | 9 |
| Fødselsvægt | 9 |
| Præterm fødsel | 10 |
| Maternelle fødselskomplikationer..... | 11 |
| Neonatale fødselskomplikationer..... | 11 |
| Gemelli | 11 |
| Tabel 1a. Sammenligning af metaanalyser og svensk registerstudie odds ratio for de forskellige udfald med konfidensinterval er givet med mindre andet er angivet. | 12 |
| Tabel 1b. Antal cases i inkluderede studier i metaanalyser | 14 |
| Metformin..... | 15 |
| Farmakodynamik for metformin..... | 15 |
| Farmakodynamik for metformin – relation til fosteret | 15 |
| Anvendelse af metformin i andet og tredje trimester..... | 16 |
| Kort- og langtidseffekt på børn efter metformineksposition in utero | 17 |
| Metformin og amning | 17 |
| Tabel 2. Litteraturoversigt for den maternelle effekt af metforminbehandling | 18 |
| Tabel 3. Litteraturoversigt for den føtale/neonatale effekt af metforminbehandling..... | 19 |
| Referenceliste | 20 |

Kliniske spørgsmål

Graviditetsrelaterede problemstillinger ved PCOS i 2. og 3. trimester

- a) Skal kvinder med PCOS have foretaget OGTT?
- b) Hvad er risikoen for præeklampsi/hypertension? Er der indikation for profylaktisk acetylsalicylsyre?
- c) Har PCOS indflydelse på maternel vægtøgning?

Fødselsrelaterede problemstillinger ved PCOS

- d) Er der øget risiko for præterm fødsel?
- e) Er der øget risiko for vægtafvigelse hos afkom?
- f) Hvad er risikoen for instrumentel forløsning
- g) Hvad er risikoen for neonatale komplikationer

Metforminbehandling i 2. og 3. trimester

- a) Bedrer metforminbehandling graviditetsudkommet?
- b) Er der mulige ugunstige effekter på fostre og børn af mødre behandlet med metformin i graviditeten, og hvilke effekter er observeret hos børnene efter metforminpåvirkning under graviditeten?
- c) Hvad ved vi om metforminbehandling og amning?

Afgrænsning

Denne guideline omhandler polycystisk ovariesyndrom (PCOS) (defineret i henhold til den gynækologiske guideline fra 2011 om PCOS) og graviditet i 2. og 3. trimester, herunder svangerkontrol, fødselskomplikationer, metforminbehandling. Guideline er gældende for alle, der har fået stillet diagnosen PCOS, uanset om graviditet er indtrådt spontant eller efter fertilitetsbehandling.

Guideline omhandler ikke polycystiske ovarier (PCO), fertilitetsbehandling, graviditetskomplikationer i 1. trimester og post partum opfølgning. Her henvises til den gynækologiske guideline fra 2011 *Polycystisk ovariesyndrom (PCOS)*. Guideline omhandler heller ikke metforminbehandling ved gestationel diabetes. Her henvises til obstetrisk guideline fra 2007 af *Gestationel diabetes: Behandling*.

Kvinder med PCOS er ofte overvægtige. Der henvises til obstetrisk guideline fra 2012 *Overvægt: Gravide med BMI \geq 30 – graviditet, fødsel, barsel*.

Definition

Der henvises til gynækologisk guideline om PCOS fra 2011 for definition: *Polycystisk ovariesyndrom (PCOS)*.

Der foreligger ikke definition på lavrisikogravid. I denne instruks menes med "gravid uden andre risikofaktorer end PCOS": singleton graviditet, normalvægtig, ej kendt med prægestationel hypertension, spontan gravid eller gravid ved IUI eller ovulationsfremmende behandling, ingen fast medicinsk behandling efter GA 12 uger inkl. metformin.

Forkortelser: PCOS: polycystisk ovariesyndrom; PCO: polycystiske ovarier; GDM: gestationel diabetes mellitus; OGTT: oral glucose tolerance test; IUGR: intrauterin growth retardation; SGA: small for gestational age; LGA: large for gestational age; PTD: preterm delivery; FM: foetus mors; WMD weighted mean difference; GA: gestationsalder; IVF: in vitro fertilisering.

Diagnosekode: DE282 (polycystisk ovariesyndrom)

Søgestrategi

Litteratursøgning på Pubmed/medline og Cochrane. Afsluttet 2013.11.01.

Søgeord/kombination af: polycystic ovary, PCO, polycystic ovary syndrome, PCOS, pregnancy, obstetric complications, pregnancy outcome, adverse pregnancy outcome, maternal outcome, neonatal, neonatal outcome, instrumental delivery, cesarean section, cesarean section rate, gestational diabetes, GDM, glycated hemoglobin, HbA1c, oral glucose tolerance test, OGTT, preterm delivery, weight gain, maternal weight, hypertension, pregnancy induced hypertension, pre-eclampsia, acetylsalicylic acid, aspirin, birth weight, weight development, Apgar score, twin, gemelli, multiple pregnancies, metformin, malformation, teratogenicity, miscarriage, children, breast feeding, breast milk, nursing.

Baggrundslitteratur til denne guideline i forhold til graviditets- og fødselskomplikationer inkluderer blandt andet tre metaanalyser fra henholdsvis 2006(4), 2012(3) og 2013(5) samt et stort svensk registerstudie(6). De tre metaanalyser inkluderer stort set de samme studier med forbehold for publikationsår og er sammenlignet i tabel 1.

Kliniske rekommandationer

| | | |
|----|---|---|
| 1 | PCOS er en mild risikofaktor for GDM. Der kan screenes for GDM iht. obstetrisk guideline om screening for GDM, hvor PCOS kan indgå som mild risikofaktor. | A |
| 2 | Der er øget risiko for graviditetsbetinget hypertension og præeklampsi ved PCOS. Der er dog ikke evidens for at kvinder med PCOS uden andre risikofaktorer bør tilbydes ekstra svangrekontrol. | A |
| 3 | Forebyggende behandling med acetylsalicylsyre til gravide med PCOS kan overvejes mhp. reduktion af risiko for ovenstående. | D |
| 4 | Det er sandsynligt, men ikke evidensbaseret, at livsstilskorrektion ved PCOS forbedrer graviditetsudkomme | D |
| 5 | Der synes af være overvejende evidens for øget risiko for både for små og for store børn i forhold til gestationsalderen. Der er dog ikke evidens for at kvinder med PCOS uden andre risikofaktorer skal tilbydes tilvækstscanning i graviditet. | C |
| 6 | Der findes ikke entydig evidens for, at kvinder med PCOS har øget risiko for præterm fødsel, hvorfor PCOS alene ikke giver anledning til øget svangrekontrol med cervixscanning. | A |
| 7 | Der er ikke evidens for at kvinder med PCOS uden andre risikofaktorer har øget risiko for instrumentel forløsning eller blødning, hvorfor der ikke er indikation for øget overvågning af fødslen ved PCOS alene. | A |
| 8 | Børn født af mødre med PCOS har øget risiko for dårligt udkomme. Der er dog ikke evidens for at kvinder med PCOS uden andre risikofaktorer bør have øget overvågning under fødslen. | C |
| 9 | Der er ikke påvist positiv effekt af metforminbehandling efter uge 12. Der er dog heller ikke rapporteret teratogene effekter. Det kan ikke udelukkes, at metforminbehandling af gravide kvinder i 2. og 3. trimester kan have en ugunstig langtidsvirkning på børn. Metforminbehandling anbefales ikke til gravide kvinder med PCOS i 2. og 3. trimester | A |
| 10 | Der er en lav relativ vægtjusteret dosis af Metformin i brystmælk. Metformin kan om nødvendigt anvendes til ammende kvinder men anbefales ikke pga. manglende erfaring. | D |

Kvinder med PCOS er en heterogen gruppe. Enkelte studier tyder på, at navnlig gravide med PCOS og hyperandrogen status har øget risiko for dårligere graviditets- og fødselsudkomme. Baggrundsstudierne er ligeledes heterogene, og ikke alle studier tager højde for overvægt, IVF eller flerfoldsgraviditet, risikofaktorer, der forekommer hyppigere blandt gravide med PCOS (1-3).

English summary of guideline

| | | |
|----|--|---|
| 1 | PCOS is a mild risk factor for GDM. There may be screened for GDM according to obstetric guideline on screening for GDM in which PCOS can act as mild risk factor. | A |
| 2 | There is an increased risk of pregnancy induced hypertension and preeclampsia in women with PCOS. However, there is no evidence that women with PCOS without other risk factors should be offered increased prenatal care. | A |
| 3 | Preventive treatment with acetylsalicylic acid in pregnant women with PCOS may be considered to reduce the risk of pregnancy induced hypertension and preeclampsia. | D |
| 4 | It is likely, but not evidence based, that lifestyle correction in women with PCOS improves pregnancy outcome | D |
| 5 | There seems to be predominantly of evidence of increased risk of both small and large for gestational age babies. However, there is no evidence that women with PCOS without other risk factors should be offered weight scans in pregnancy. | C |
| 6 | There is no clear evidence that women with PCOS have an increased risk of preterm delivery, why PCOS alone does not lead to increased prenatal care with cervical length scan. | A |
| 7 | There is no evidence that women with PCOS without other risk factors are at increased risk of instrumental delivery or bleeding, why there is no indication for increased monitoring of the birth with PCOS alone. | A |
| 8 | Children born to mothers with PCOS are at increased risk for poor outcome. However, there is no evidence that women with PCOS without other risk factors should have increased monitoring during labor. | C |
| 9 | There is no evidence of a positive effect of metformin therapy after gestational week 12. However, there is no report of teratogenic effects. It is possible that metformin treatment of pregnant women in the 2nd and 3rd trimester of pregnancy may have an adverse long-term effect on children. Metformin therapy is not recommended for pregnant women with PCOS in 2nd and 3rd trimester. | A |
| 10 | There is a low relative weight adjusted dose of Metformin in breast milk. Metformin may be used for the lactating women but not recommended due to lack of experience. | D |

Women with PCOS are a heterogeneous group. A few studies suggest that particular pregnant with PCOS and hyperandrogenic status are at increased risk for worsening of adverse pregnancy outcome. Background studies are also heterogeneous, and not all studies take into account obesity, In vitro fertilisation or multiple pregnancy, risk factors occurring more often in pregnant women with PCOS (1-3).

Polycystisk ovariesyndrom og graviditet

OGTT og GDM

5-15 % af alle kvinder har PCOS og udgør således en stor gruppe af de gravide. Mere end 50% af kvinder med PCOS har insulinresistens og der er en 5-8 gange øget risiko for at udvikle type 2 diabetes sammenlignet med alders- og vægtmatchede kontroller. Over halvdelen af patienter med PCOS har BMI >25 kg/m² (3;6;7).

Kvinder med PCOS har øget risiko for at udvikle GDM og dermed øget risiko for komplikationer i graviditeten. I et review fra 2012, hvor der indgår 9 retrospektive, 4 longitudinelle og et case kontrol studie, findes en prævalens af GDM på 10-30 % hos kvinder med PCOS. Prævalensen af GDM blandt alle gravide kvinder i Danmark er ca. 3 %. Den øgede prævalens af GDM hos patienter med PCOS genfindes i et stort registerstudie, hvor de finder en OR = 2,32 (95% CI: 1,88-2,88) i forhold til patienter uden PCOS, samt i en stor metaanalyse fra 2013, hvor de finder en OR = 3,43 (2,49-4,74) for udvikling af GDM hos patienter med PCOS (5;6;8-11).

I henhold til den gynækologiske PCOS-guideline fra 2011, tilrådes gravide med PCOS screening for GDM i løbet af graviditeten. Flere fødesteder har indført dette, men det er dog ikke i henhold til den seneste rekommandation fra Sundhedsstyrelsen fra 2009 (10). Der er med arbejdsgruppens kendskab aktuelt ikke planer i Sundhedsstyrelsen om at medtage PCOS som risikofaktor ved screening for GDM (12). Ved obstetrisk guidelinemøde 2014 har arbejdsgruppen bag guideline om screening for GDM fået mandat til at tage kontakt til Sundhedsstyrelsen med henblik på at få PCOS medtaget som risikofaktor for GDM.

Der er nedsat en arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsen, som skal udarbejde en national klinisk retningslinje for tidlig opsporing og diagnostik af PCOS. Denne retningslinje omhandler ikke obstetriske problemstillinger.

Konklusion

På baggrund af den øgede risiko for GDM hos patienter med PCOS, bør PCOS betragtes som en selvstændig risikofaktor for udvikling af GDM, og vil derfor bidrage til indikation for OGTT i uge 27-30. Hvis der er yderligere en risikofaktor, f.eks. BMI >27 kg/m², vil der også være indikation for OGTT i uge 18-20. Der er ikke evidens for tidlig screening med OGTT ved PCOS som eneste risikofaktor.

| | | |
|---|--|---|
| 1 | PCOS er en mild risikofaktor for GDM. Der bør screenes for GDM iht. obstetrisk guideline om screening for GDM, hvor PCOS skal indgå som mild risikofaktor. | A |
|---|--|---|

Præeklamsi/hypertension

Gravide med PCOS synes at have en øget risiko for gestationel hypertension og præeklamsi sammenlignet med raske gravide. De bagvedliggende mekanismer er endnu ukendte. Imidlertid kan kvinder med PCOS have flere fænotypiske karakteristika, som er selvstændige risikofaktorer for gestationel hypertension og præeklamsi, eksempelvis adipositas.

Flere retrospektive case-kontrol studier og prospektive followup studier viser signifikant øget forekomst af gestationel hypertension og præeklamsi hos gravide kvinder med PCOS [evidensgrad IIb]. Flere retrospektive case-kontrol studier viser øget forekomst af gestationel hypertension og præeklamsi hos gravide med PCOS uafhængig af BMI [III]. Der synes at være en tendens til, at gravide med PCOS og nedsat insulinfølsomhed har øget risiko for gestationel hypertension og præeklamsi sammenlignet med insulinfølsomme PCOS-kvinder. Det skal dog tolkes med stor forsigtighed, da studierne er få og med lavt antal cases. To metaanalyser har vist signifikant øget risiko for udvikling af gestationel hypertension hos gravide med PCOS sammenlignet med alders- og BMI-matchede kontroller med henholdsvis OR 3,43 (CI: 2,49 – 4,74) og OR 3,67 (CI: 1,98 – 6,81) [Ia]. Samme metaanalyser viser øget risiko for præeklamsi hos gravide med PCOS sammenlignet med raske kontroller med henholdsvis OR 2,17 (CI 1,91 – 2,46) og OR 3,47 (CI 1,95 – 6,17) [Ia] (1;4-6;11;13-26).

Der er ikke fundet litteratur om forebyggende behandling med acetylsalicylsyre hos gravide med PCOS. Der er til gengæld god evidens for at forebyggende acetylsalicylsyre til høj-risiko gravide (tidligere svær præeklamsi, diabetes, essentiel hypertension, nyresygdom, autoimmun sygdom) og gravide med moderat risiko (førstegangsfødende, let essentiel hypertension, påvirket a. uterina flow, flerfold graviditet, familiær disposition til svær præeklamsi, teenager) reducerer risikoen for præeklamsi med RR 0,47 (CI 0,34 – 0,65) og svær præeklamsi med RR 0,09 (CI 0,02 – 0,37) ved start inden 16 uger [Ia]. Der henvises til obstetrisk guideline fra 2012 *Hypertension og Præeklamsi*.

Konklusion

Gravide med PCOS har øget risiko for gestationel hypertension og præeklamsi. Den eksisterende viden om forebyggende effekt af acetylsalicylsyre hos gravide med PCOS er meget begrænset, men behandling med acetylsalicylsyre kan overvejes. Der er evidens for profylaktisk acetylsalicylsyrebehandling til risikogrupper, men gravide med PCOS er aktuelt ikke defineret som risikogruppe.

| | | |
|---|---|---|
| 2 | Der er øget risiko for graviditetsbetinget hypertension og præeklamsi ved PCOS. Der er dog ikke evidens for at kvinder med PCOS uden andre risikofaktorer bør tilbydes ekstra svangrekontrol. | A |
| 3 | Forebyggende behandling med acetylsalicylsyre til gravide med PCOS kan overvejes. | D |

Vægtøgning under graviditet

Det er ikke fundet litteratur, der undersøger gestationel vægtøgning hos kvinder med PCOS. For overvægtige gravide med PCOS henvises til den obstetriske guideline fra 2012 *Overvægt: Gravide med BMI \geq 30 – graviditet, fødsel og barse*.

Konklusion

Der er ikke evidens for særlig rådgivning om livsstil til kvinder med PCOS uden andre komplikationer. Hos overvægtige kvinder er der en vis evidens for at begrænset vægtøgning mindsker antallet af LGA børn.

| | | |
|---|---|---|
| 4 | Det er sandsynligt, men ikke evidensbaseret, at livsstilskorrektion ved PCOS forbedrer graviditetsudkomme | D |
|---|---|---|

Fødselsvægt

Der er få studier, som alene undersøger hyppigheden af IUGR. De fleste studier har undersøgt forekomst af gennemsnitlig fødselsvægt eller vægtafvigelse angivet som SGA og LGA.

Flere studier af kvinder med PCOS finder øget risiko for både SGA og LGA. En metaanalyse fra 2011 viser en øget risiko for SGA med OR 2,62 (1,35–5,10). Et retrospektivt studie fra 2011 sammenligner overvægtige med normalvægtige fertilitetsbehandlede kvinder. De finder en øget forekomst af SGA ved PCOS uanset maternal vægt (20,2% vs. 11,5%, $p=0,012$) men øget forekomst af LGA hos de overvægtige (21,1% vs. 5%, $p<0,001$) [III]. En metaanalyse fra 2013 inkluderende 19 studier viser en marginal øget forekomst af lavere fødselsvægt hos børn af mødre med PCOS [Ib].

3 studier finder, at fødselsvægten ikke er signifikant anderledes end for patienter uden PCO/PCOS når der tages højde for vægt og alder [Ib]. I metaanalysen fra 2006 af Boomsma findes ingen signifikant forskel i forekomst af SGA ved PCOS (OR 1,16; 0,31–5,12). I registerstudiet af Roos et al har 6,7 % LGA i PCOS-gruppen mod 4,0 % i gruppen uden PCOS (adj. OR 1,39; 95% CI 1,19-1,62). Der er dog ikke signifikant forskel på forekomst af makrosomi. Metaanalyserne af Boomsma og Qin finder begge lavere, men ikke klinisk relevant, fødselsvægt på henholdsvis 38 g og -0,14 g i vægtafvigelse fra middelværdien hos kvinder med PCOS sammenlignet med kontrolgruppen (3-6;19;25;27).

Konklusion

Der er muligvis let øget risiko for både større og mindre børn i forhold til gestationsalder. Vægtforskellen skønnes dog ikke klinisk relevant.

| | | |
|---|--|---|
| 5 | Der synes af være overvejende evidens for øget risiko for både for små og for store børn i forhold til gestationsalder. Der er dog ikke evidens for at kvinder med PCOS uden andre risikofaktorer skal tilbydes tilvækstscanning i graviditeten. | C |
|---|--|---|

Præterm fødsel

Ved seneste opgørelse fra Sundhedsstyrelsen, 2012, var hyppigheden af præterm fødsel 6,6%. Dette tal omfatter alle fødsler, inklusiv flerfoldsfødsler og IVF-graviditeter. Patienter med PCOS har ikke en sikkert øget risiko for præterm fødsel.

Roos et al finder i sit store kohortestudie en prævalens for meget og moderat præterm fødsel på henholdsvis 1,7 % og 6,1 % i gruppen med PCOS vs. 0,7 % og 4,5 % i gruppen uden PCOS. Efter korrektion for bl.a. alder og BMI er OR = 2,6 for meget præterm fødsel, dvs. før uge 31+6, og 1,3 for moderat præterm fødsel (32+0-36+6 uger). Kjerulf et al. finder i en metaanalyse fra 2011 en øget risiko for præterm fødsel med OR 2,2. I en metaanalyse fra 2013 finder Qin et al ingen association mellem præterm fødsel og PCOS når alle studier inkluderes i analysen, men en association når "borderline eligible studies" ekskluderes. Det er ikke defineret hvad "borderline eligible" betyder. Endnu ikke publicerede data fra undersøgelse af godt 200 PCOS-patienter på OUH har heller ikke fundet øget risiko for præterm fødsel. Ghazeeri et al har i 2012 lavet et review, der inkluderer i alt 55 studier. Seks af disse studier undersøger risikoen for præterm fødsel. Studierne er baseret på henholdsvis 5 retrospektive og en prospektiv undersøgelse. De fleste studier har ikke beskrevet, hvorvidt fødslen var spontan eller induceret, ej heller er årsagerne til præterm fødsel beskrevet. Flerfoldsgraviditeter er også inkluderet i nogle af studierne. 4 af studierne finder ikke signifikant øget risiko for præterm fødsel, men samlet set konkluder Ghazeeri et al, at der er en signifikant positiv association mellem PCOS og præterm fødsel med en prævalens på mellem 5-15% på baggrund af to studier. I metaanalysen af Boomsma et al. er OR 1,8 for præterm fødsel men ingen forskel i gennemsnitlig graviditetslængde (3-6;9).

Konklusion

Der er ikke entydig evidens for øget risiko for præterm fødsel hos patienter med PCOS. Der henvises til føtalmedicinsk guideline fra 2013 *Cervixscreening med ultralyd i enkeltgraviditeter*. I henhold til denne anbefales ikke screening for afkortet cervix ved ikke-risikograviditeter. Da der ved PCOS ikke er entydig evidens for øget risiko for præterm fødsel anbefales ikke rutinemæssig cervixscanning til denne gruppe uden andre risikofaktorer end PCOS.

| | | |
|---|--|---|
| 6 | Der findes ikke entydig evidens for, at kvinder med PCOS har øget risiko for præterm fødsel, hvorfor PCOS alene ikke giver anledning til øget svangrekontrol med cervixscanning. | A |
|---|--|---|

Maternelle fødselskomplikationer

Den populationsbaserede kohorteanalyse fra Sverige af Roos et al. inkluderende 3787 kvinder med PCOS finder efter korrektion for overvægt og andre graviditetskomplikationer øget risiko for sectio på 1,2 (1,1-1,3). Metaanalysen af Boomsma et al. finder også øget risiko for sectio, men ikke hvis de mindre valide studier udelukkes. En metaanalyse fra 2012 finder ikke signifikant øget risiko for sectio eller instrumentel forløsning og en metaanalyse fra 2013 finder når "borderline eligible studies" ekskluderes en øget risiko for sectio på OR 1,7; 95% CI: 1,4-2,1 [Ib]. Der synes ikke at være øget risiko for andre komplikationer under fødslen, som f.eks. blødning. (5;6).

Konklusion

PCOS er en risikofaktor for sectio. Der er ikke evidens for at den øgede risiko kan tilskrives PCOS alene. Der er ikke øget risiko for andre fødselskomplikationer.

| | | |
|---|--|---|
| 7 | Der er ikke evidens for at kvinder med PCOS uden andre risikofaktorer har øget risiko for instrumentel forløsning eller blødning, hvorfor der ikke er indikation for øget overvågning af fødslen ved PCOS alene. | A |
|---|--|---|

Neonatale fødselskomplikationer

Roos et al. finder i den populationsbaserede kohorteanalyse fra Sverige signifikant øget risiko for lavere Apgarscore ved 5 minutter, 1,41 (1,09 -1,83) [III]. De finder dog ikke øget perinatal mortalitet. Lavere Apgarscore findes også af flere studier med lavere evidensgrad. Der er 2,3 gange øget risiko for hyperbilirubinæmi [1b], 2 gange øget risiko for mekoniumaspiration [Ib] og 2 gange øget risiko for indlæggelse på neonatalafdeling [1b]. Det kan ikke udelukkes at den øgede risiko for neonatale komplikationer skyldes andre risikofaktorer end PCOS alene, så som maternel overvægt og flerfoldsgraviditet (5;6;28).

Konklusion

Børn født af mødre med PCOS har øget risiko for dårligt udkomme. Det kan dog ikke udelukkes at det skyldes andre risikofaktorer.

| | | |
|---|---|---|
| 8 | Børn født af mødre med PCOS har øget risiko for dårligt udkomme. Der er dog ikke evidens for at kvinder med PCOS uden andre risikofaktorer bør have øget overvågning under fødslen. | C |
|---|---|---|

Gemelli

Der er 9 gange øget risiko for flerfoldsgraviditeter i et enkelt case-control-studie, der imidlertid ikke tager højde for alder og fertilitetsbehandling (evidensgrad III). Der er begrænset evidens vedrørende tvillingegraviditet hos kvinder med PCOS. Et enkelt studie med 21 tvillingepar viste ingen forskel i gestationslængde men fandt en signifikant lavere fødselsvægt og større vægt-diskordans hos kvinder med PCOS. Der henvises til den obstetriske guideline fra 2010 *Tvillinger – graviditet og fødsel* (13;21).

Tabel 1a. Sammenligning af metaanalyser og svensk registerstudie odds ratio for de forskellige udfald med konfidensinterval er givet med mindre andet er angivet.

| | Boomsma 2006 (4) | Kjerulff 2011 (3) | Qin 2013 (5) | Roos 2011 (6) |
|---------------------------------------|---|--------------------------------------|--|--|
| Antal studier | 15 | 23 | 27 | 1 *** |
| N | 720/4.505 | 2.544/89.848 | 4.982/1.197.798 | 3.787/1.191.336 |
| Gestational diabetes | 649/4.465: 2,9 (1,7-5,1) *257/468: 3,7 (1,2-11,2) | 2385/89.669: 2,8 (1,9-4,1) | 4.868/1.196.682: 2,8 (2,0-4,0) **4.577/1.193.695: 3,6 (3,1-4,2) | 2,3 (1,9-2,9) |
| Pregnancy induced hypertension | 327/1.014: 3,7 (2,0-6,8) 66/71: 5,5 (1,7-17,5) | 521/1.317: 4,1 (2,8-6,0) | 3,1 (1,8-5,2) ** 3,4 (2,5-4,7) | |
| Preeclampsia | 425/1.864: 3,5 (2,0-6,2) | 589/2.228: 4,2 (2,8-6,5) | 3,3 (2,1-5,2) ** 2,2 (1,9-2,5) | 1,5 (1,2-1,7) |
| Preterm delivery | 407/1.829: 1,9 (1,2-2,6) | 565/2.129: 2,2 (1,6-3,0) | 1,3 (0,6-3,2) **1,9 (1,5-2,6) | GA <32: 2,2 (1,7-2,9) GA 32-37: 1,3 (1,1-1,5) |
| Small for gestational age | 580/4.166: BW -38 g (-62 - -15) *158/246: BW 26 g (-36 - 88) | 204/353: 2,62 (1,35-5,10) | WMD -0,14 g (-0,33-0,06) ** -0,11 g (-0,19- -0,03) | 1,0 (0,8-1,3) |
| Large for gestational age | 1,1 (0,7-1,8) | 204/353: 1,56 (0,92-2,64) | | 1,4 (1,2-1,6) |
| Sectio | 1,6 (1,2-2,0) *0,9 (0,5-1,6) | 171/716: 1,4 (0,96-2,1) | 1,1 (0,2-6,9) ** 1,7 (1,4-2,2) | 1,2 (1,1-1,3) |

| | | | | |
|-------------------------------------|---|---|----------------------|---|
| Operativ forløsning | 1,4 (0,8-2,4) | <i>160/583:</i> 1,7 (0,9-2,6) | | |
| Neonatal intensive care unit | <i>162/726:</i> 2,3 (1,3-4,3) | | 2,3 (1,4-3,9) | |
| Perinatal død | <i>274/1.305:</i> 3,1 (1,0-9,2) | | | <i>Foetus mors:</i> 0,9 (0,5-1,6) <i>Neonatal død:</i> 1,6 (0,8-3,1) |

*"Higher validity studies": BMI ens for PCOS- og kontrolgruppe; N=PCOS/Kontrol; **Borderline eligible studies excluded; *** OR korrigeret for alder, BMI, uddannelse, rygning, IVF, fødselsår. BW: birth weight, WMD: weighted mean difference.

Tabel 1b. Antal cases i inkluderede studier i metaanalyser

| | Boomsma 2006 (4) | Kjerulff 2011 (3) | Qin 2013 (5) |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------|
| Diamant 1982 (29) | 33/39; Graviditeter: 72/71 | 70/71 | 33/39 |
| Levran 1990 (30) | 76/95 | 76/95 | 76/95 |
| Wortsmann 1991 (31) | 47/2.306 | 53/2.306 | 53/2.306 |
| Cardenas 1996 [Abstract] (32) | 31/78 | 31/78 | 77/31 |
| Urman 1997 (11) | 47/100 | 47/100 | 47/100 |
| Lesser 1997 (33) | | 24/44 | 24/44 |
| Fridström 1999 (13) | 33/66 | 33/66 | 33/66 |
| Radon 1999 (24) | 22/66 | 22/66 | 22/66 |
| Kashyap 2000 (14) | 22/27 | 22/27 | 22/27 |
| Vollenhoven 2000 (15) | 60/60 | 60/60 | 60/72 |
| Mikola 2001 (25) | 80/712; graviditeter: 99/737 | 80/712 | 80/728 |
| Bjercke 2002 (16) | 52/355 | 52/335 | 52/355 |
| Haakova 2003 (17) | 52/66 | 66/66 | 66/66 |
| Turhan 2003 (18) | 38/136 | 38/136 | 38/136 |
| Weerakiet 2004 (19) | 39/219 | 47/219 | 47/264 |
| Sir-Petermann 2005 (34) | 47/180 | 47/180 | 47/180 |
| Al-Ojaimi 2006 (20) | | | 134/479 |
| Lo 2006 (35) | | 1542/84.882 | |
| Hu 2007 (21) | | 22/22 | 22/22 |
| Sir-Petermann 2007 (22) | | 48/51 | 48/51 |
| Maliqueo 2009 (36) | | 30/34 | 30/34 |
| Palomba 2010 (1) | | 93/69 | 93/69 |
| Altieri 2010 (23) | | 15/159 | 15/159 |
| Li 2010 (37) | | 34/70 | 34/70 |
| Roos 2011 (6) | | | 3.787/1.191.336 |
| Dmitrovic 2011 (38) | | | 17/17 |
| Han 2011 (27) | | | 336/1003 |
| Reyes-Munoz 2012 (26) | | | 52/52 |

Metformin

Effekten af metforminbehandling på kvinder med PCOS prækonceptionelt og i første trimester af graviditeten er beskrevet i den gynækologiske guideline fra 2011 *Polycystisk ovariesyndrom (PCOS)*.

Metforminbehandling efter første trimester i graviditeten hos kvinder med PCOS er til gengæld kontroversiel. Den foreliggende litteratur har været præget af mindre og heterogene studier, og konklusionerne har været divergerende vedrørende effekten på sene graviditetskomplikationer. Enkelte større, randomiserede studier er nu publiceret, og dette afsnit har derfor til formål at belyse en eventuel effekt af metforminbehandling i andet og tredje trimester hos gravide kvinder med PCOS.

Farmakodynamik for metformin

Metformin er kendt som et oralt antidiabetikum til behandling af type 2 diabetes, gestationel diabetes og insulinresistens blandt kvinder med PCOS.

Metformin hæmmer glukagoninduceret glukoneogenese og dermed den hepatiske frigørelse af glukose. Metformin beskrives som en 'insulin sensitizer', idet metformin øger insulinfølsomheden i skeletvæv, fedtvæv, endotelium og ovarier. Den øgede følsomhed medfører øget perifer glukoseoptagelse og dermed lavere plasmaglukosekoncentration. Derudover fremmes glykogensyntesen og lipolysen hæmmes. Metformin påvirker ikke insulinsekretionen og forårsager derfor ikke hypoglykæmi. Flere studier har desuden fundet en positiv effekt på blodtryk og på koncentrationen af LDL-kolesterol. Som følge af den øgede perifere glukosefølsomhed reduceres insulinspejlet, hvilket igen medfører at koncentrationen af testosteron sænkes og niveauet af steroidhormon-bindende globulin (SHBG) øges. Klinisk kan behandling af PCOS-kvinder med metformin derfor benyttes til at normalisere menstruationscyklus, øge ovulationsraten og mindske hirsutisme.

Metformin reducerer LH-niveauet blandt PCOS-kvinder, hvilket indikerer, at metformin påvirker hypofyseaktiviteten. Desuden påvirkes koncentrationen af serumglycodelin og insulin-like growth-factor binding-protein-1, hvilket øger vaskulariteten og blodgennemstrømningen af uterus, som igen forbedrer muligheden for at blive gravid såvel som at bevare en opnået graviditet.

Behandlingsdosis hos PCOS-kvinder er ikke fastlagt endeligt, men varierer fra 1500-2550mg/dag. Der foreligger ikke PCOS-studier, som estimerer dosis-mål, hvilket tilskrives varierende grader af insulinresistens og overvægt.

Metformin absorberes gastrointestinalt, metaboliseres ikke og udskilles renalt ved tubulær sekretion. Bivirkningerne ved metforminbehandling er typisk gastrointestinale med kvalme, diare, opkastning og obstipation, mens laktacidose er en yderst sjælden komplikation. Optagelsen af B12-vitamin kan hæmmes ved metforminbehandling, og serumkoncentrationen bør derfor kontrolleres ved længerevarende behandling (39-45).

Farmakodynamik for metformin – relation til fosteret

Metformin er et vandigt molekyle der passerer placenta. Metformin kan påvises i fysiologiske koncentrationer i navlesnorsblod, og koncentrationen kan i nogle tilfælde være signifikant højere både i navlearterie og -vene end i moderens blod. Der er en teoretisk mulighed, at koncentrationen af

metforminkoncentrationen øges gennem graviditeten på grund af fostrets udskillelse i og indtagelse af fostervandet. Der er i den anførte litteratur, samt i litteraturen om brug af metformin til kvinder med GDM, ikke set tegn på højere risiko for udvikling af laktatacidose under fødslen hos fostre eksponeret for metformin i graviditeten. Men da laktatacidosen er en sjælden komplikation til metforminbehandling vurderes det ikke, at de foreliggende studier har styrke til at opdage en reel forøget risiko (32;34;35).

Der er ikke rapporteret teratogene effekter af metformin og risiko for laktatacidose eller intrauterin fosterdød skønnes ubetydelig. Dansk lægemiddelinformation har data for ca. 1.500 1. trimester-eksponerede og ca. 1.000 eksponerede gennem hele graviditeten uden tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning. Fra Sverige er der rapporteret om 615 mødre, der har anvendt metformin i den tidlige graviditet. 2,6% af børnene født af metforminbehandlede mødre havde en misdannelse mod forventet 2,1%; NS (44;46-56).

Anvendelse af metformin i andet og tredje trimester

Flere mindre eller ikke-randomiserede undersøgelser har undersøgt effekten af behandling med metformin i andet og tredje trimester hos gravide kvinder med PCOS med hensyn til udvikling af sene graviditetskomplikationer. Generelt er resultaterne inkonsekvente. Nogle studier viser en signifikant reduktion i udviklingen af graviditetsbetinget diabetes mellitus og graviditetsbetinget hypertension, mens andre ikke kan påvise den samme positive effekt. Ligeledes viser nogle studier en reduktion i abortrate og risiko for præterm fødsel ved metforminbehandling, mens andre ikke gør. Ingen af studierne kan påvise en reduktion i udviklingen af præeklamsi. Ydermere må man påpege, at studiepopulationerne er små og kontrolgrupperne i flere af studierne ikke ordentligt matchede. Et enkelt randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret studie af Vanky et al. fra 2004 inkluderende 38 patienter har dog kunnet vise lavere hyppighed af præterm fødsel ved behandling med metformin (1,5 g dagligt) sammenlignet med placebo om end dette var et sekundært endepunkt.

To nyere og placebokontrollerede studier har til gengæld ikke kunnet påvise en positiv effekt af metforminbehandling. I et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret studie fra 2008 inkluderende 40 patienter kunne Fougner et al. ikke påvise signifikant effekt af metforminbehandling på glukosehomeostasen hos gravide kvinder med PCOS. Vanky et al. publicerede i 2010 det hidtil største og eneste studie, der i et randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret design har undersøgt effekten af metformin versus placebo på udvikling af graviditetskomplikationer hos kvinder med PCOS (PregMet). 274 singletongraviditeter blev randomiseret til enten metformin- eller placebobehandling fra 1. trimester og indtil fødslen. 270 graviditeter gennemførte undersøgelsen, 135 i hver arm. Primære endepunkter var udvikling af præeklamsi, gestationel diabetes, præterm fødsel og et komposit endepunkt bestående af de tre. Ved afslutningen af studiet kunne man ikke påvise effekt af metforminbehandling sammenlignet med placebobehandling på de primære endepunkter.

Det er således ikke entydigt, hvorvidt gravide kvinder med PCOS kan mindske deres risiko for graviditetskomplikationer ved at fortsætte metforminbehandling i graviditeten udover første trimester. Ghazeeri G.S. et al. konkluderer ligeledes i deres review fra 2012 at det fortsat er kontroversielt, hvorvidt man bør fortsætte metforminbehandlingen igennem graviditeten hos disse kvinder (9;49;51;57-66).

Kort- og langtidseffekt på børn efter metformineksposition in utero

Der er ikke fundet signifikante forskelle i gestationsalder, højde, længde, hovedomfang eller ponderal index, Apgar score, pH i navlearterien eller placentavægt ved fødslen efter behandling med metformin, hverken i randomiserede eller prospektive undersøgelser.

Langtidseffekten på børnene er sparsomt belyst. Der findes kun data fra tre randomiserede studier. Som opfølgning på PregMet-studiet af Vanky et al. er der ved spørgeskema indhentet data på 199 børn ved 1-årsundersøgelse. Her findes en signifikant højere vægt af børnene (5%), hvor der var givet metformin i hele graviditeten, men ingen forskel i længde eller gestationsalder.

I et randomiseret kontrolleret studie med metforminbehandling til gravide med GDM viste en undersøgelse af 323 børn i 2 års alderen, at der var en tendens til større vægt hos børn med metformin eksposition i graviditeten og signifikant større overarmsomfang sammenlignet med børn af kvinder behandlet med diæt og insulin.

I et randomiseret studie blev 25 børn undersøgt mellem 7 og 9 år. Der fandtes højere fasteblodsukker, blodtryk og LDL kolesterol hos børn, der var eksponeret for metformin in utero (49;64;66-70).

Konklusion

Metformin passerer placenten, men der er ikke beskrevet teratogene effekter af metforminbehandling under graviditet. Der er ikke vist sikre positive effekter af at anvende metformin til gravide kvinder med PCOS efter første trimester på forekomst af GDM, hypertensive komplikationer eller præterm fødsel. Hos børn født af mødre behandlet med metformin i graviditeten, er der beskrevet en ændret fedtfordeling, højere vægt ved 1-års alderen og højere faste blodsukker ved 8-års alderen. Det kan derfor ikke udelukkes, at metforminbehandling af gravide kvinder i 2. og 3. trimester kan have en ugunstig langtidsvirkning på børn. Der er dog ingen rapporterede teratogene effekter af metformin og risiko for laktacidose eller intrauterin fosterdød skønnes ubetydelig.

| | | |
|---|--|---|
| 9 | Det kan ikke udelukkes, at metforminbehandling af gravide kvinder i 2. og 3. trimester kan have en ugunstig langtidsvirkning på børn. Metforminbehandling anbefales ikke til gravide kvinder med PCOS i 2. og 3. trimester | A |
|---|--|---|

Metformin og amning

Tre studier har undersøgt i alt 17 kvinders brystmælk under metforminbehandling og har fundet den relative vægtjusterede dosis til 0,28-1,08%. Der er ikke observeret bivirkninger hos 70 ammede børn af mødre, der tager metformin (71-75).

Konklusion

Der er en lav relativ vægtjusteret dosis af Metformin i brystmælk. Metformin kan om nødvendigt anvendes til ammende kvinder [IV].

| | | |
|----|---|---|
| 10 | Der er en lav relativ vægtjusteret dosis af Metformin i brystmælk. Metformin kan om nødvendigt anvendes til ammende kvinder men anbefales ikke pga. manglende erfaring. | D |
|----|---|---|

Tabel 2. Litteraturoversigt for den materielle effekt af metforminbehandling

| Studie (år) | Design [evidensgrad] | PCOS gruppe (n) | Resultat |
|-------------------------------|--|--|---|
| Glueck C. J. et al. 2013 (64) | Prospektivt studie [III] | N=76, PCOS, gravida ≥ 1 uden diæt el. Metformin beh. Nu gravid på metformin+ lav GI diæt denne fortsættes gennem graviditeten. Kontrolgruppe N= 156 raske gravide kvinder. (Ikke-matchede, ingen kontrolgruppe kun med diæt) | Signifikant lavere abort rate. Ingen signifikant forskel på udvikling af GDM, præeklamsi, præterm fødsel. |
| V. De Leo et al. 2011 (57) | Prospektivt studie [III] | N= 98, gravide kvinder med PCOS + hyperinsulinæmi. Metformin før graviditet og til 37. Uge. Kontrolgruppe N=110 normale gravide. (Ikke-matchede) | Signifikant lavere forekomst af abort, GDM, GBH og præterm fødsel. Ikke signifikant forskel i forekomst af præeklamsi. |
| S. Khattab et al. 2011 (63) | Prospektivt kohorte studie [IIb] | N= 360 gravide PCOS kvinder, alle i metforminbehandling da de blev gravide – 160 stoppede behandlingen ved pos grav.test. 200 fortsatte behandlingen. (Matchede) | Signifikant forskel i forekomst af GDM og GBH Ingen signifikant forskel i abort rate. |
| Vanky et al. 2010 (66) | Randomiseret placebo-kontrolleret, dobbelt blindet multicenter studie [Ib] | N= 257 gravide PCOS kvinder i 1. Trimester randomiseret til metformin eller placebo indtil fødsel. | Ingen signifikant effekt på forekomst af GDM, Præeklamsi eller præterm fødsel |
| Begum M. R. et al. 2009 (58) | Prospektivt studie [IIb] | N=59 gravide PCOS kvinder alle i behandling med metformin ved konception - 29 fortsatte behandling til fødsel - 30 ophørte med behandling | Signifikant forskel i forekomst af GDM. Ingen forskel i forekomst af abort, præterm fødsel eller IUGR |

Tabel 3. Litteraturoversigt for den føtale/neonatale effekt af metforminbehandling

| Studie (år) | Design [evidensgrad] | PCOS gruppe (n) | Resultat |
|------------------------------|--|---|--|
| Carlsen S.M. et al 2012 (68) | Randomiseret placebo kontrolleret, dobbeltblindet multicenter studie Followup [Ib] | N=199 (78%) svarede spørgeskema vedrørende barnets antropometri ved 1 års undersøgelsen | Ingen forskel i vægt og længde neonatalt 1-årige børn havde 5% højere vægt efter metformin-eksponering <i>in utero</i> . $P=0,003$ Signifikant højere BMI hos mødrene 1 år postpartum i metformingruppen trods signifikant mindre vægtøgning under graviditeten |
| Rowan, J.A. et al. 2012 (69) | Randomiseret kontrolleret studie Metformin vs Insulin [Ib] | N=323 (56%) Børneundersøgelse og DEXA skanning/ Bioimpedans 2 år postpartum | Signifikant større overarmsomkreds og subscapulær og biceps hudfold i metformingruppen. Ingen forskel i total fedtmasse. |
| Ro T.B. et al. 2012 (70) | Randomiseret placebo kontrolleret Followup [Ib] | N=25 (68%) Børneundersøgelse af Antropometri og biokemisk profil 7-9 år postpartum | Ingen forskel i højde, vægt og fedtfordeling i 8 års alderen. Signifikant højere fastebloodsukker ($p=0,004$) og trend mod højere systolisk BT ($p=0,005$) og LDL ($p=0,007$) i metformingruppen. |

Referenceliste

- (1) Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril* 2010 Oct;94(5):1805-11.
- (2) Naver K, Grinsted J, Larsen S, Hedley P, Jorgensen F, Christiansen M, et al. Increased risk of preterm delivery and pre-eclampsia in women with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenaemia. *BJOG* 2014 Jan 13.
- (3) Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Jun;204(6):558-6.
- (4) Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006 Nov;12(6):673-83.
- (5) Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:56.
- (6) Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:d6309.
- (7) Glintborg D, Henriksen JE, Andersen M, Hagen C, Hangaard J, Rasmussen PE, et al. Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. *Fertil Steril* 2004 Dec;82(6):1570-9.
- (8) Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2011 Aug;118(2 Pt 1):305-12.
- (9) Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, Awwad JT. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012 Jun;91(6):658-78.
- (10) Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for svangreomsorgen. 2009.
- (11) Urman B, Sarac E, Dogan L, Gurgan T. Pregnancy in infertile PCOD patients. Complications and outcome. *J Reprod Med* 1997 Aug;42(8):501-5.
- (12) Sundhedsstyrelsen. Kommissorium for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer for polycystisk ovariesyndrom (PCOS). <http://sundhedsstyrelsen.dk/~media/B9915FFD728C42B896ECFE721FA76B4B.ashx> . 2013. Sekretariatet for nationale kliniske retningslinjer, Sundhedsstyrelsen. 5-12-2013.
- (13) Fridstrom M, Nisell H, Sjoblom P, Hillensjo T. Are women with polycystic ovary syndrome at an increased risk of pregnancy-induced hypertension and/or preeclampsia? *Hypertens Pregnancy* 1999;18(1):73-80.
- (14) Kashyap S, Claman P. Polycystic ovary disease and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Reprod Med* 2000 Dec;45(12):991-4.
- (15) Vollenhoven B, Clark S, Kovacs G, Burger H, Healy D. Prevalence of gestational diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients pregnant after ovulation induction with gonadotrophins. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000 Feb;40(1):54-8.
- (16) Bjercke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54(2):94-8.
- (17) Haakova L, Cibula D, Rezabek K, Hill M, Fanta M, Zivny J. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod* 2003 Jul;18(7):1438-41.
- (18) Turhan NO, Seckin NC, Aybar F, Inegol I. Assessment of glucose tolerance and pregnancy outcome of polycystic ovary patients. *Int J Gynaecol Obstet* 2003 May;81(2):163-8.

- (19) Weerakiet S, Srisombut C, Rojanasakul A, Panburana P, Thakkinstian A, Herabutya Y. Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004 Sep;19(3):134-40.
- (20) Al-Ojaimi EH. Pregnancy outcomes after laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome. *Saudi Med J* 2006 Apr;27(4):519-25.
- (21) Hu S, Leonard A, Seifalian A, Hardiman P. Vascular dysfunction during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007 Jun;22(6):1532-9.
- (22) Sir-Petermann T, Echiburu B, Maliqueo MM, Crisosto N, Sanchez F, Hitschfeld C, et al. Serum adiponectin and lipid concentrations in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007 Jul;22(7):1830-6.
- (23) Altieri P, Gambineri A, Prontera O, Cionci G, Franchina M, Pasquali R. Maternal polycystic ovary syndrome may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 Mar;149(1):31-6.
- (24) Radon PA, McMahon MJ, Meyer WR. Impaired glucose tolerance in pregnant women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1999 Aug;94(2):194-7.
- (25) Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001 Feb;16(2):226-9.
- (26) Reyes-Munoz E, Castellanos-Barroso G, Ramirez-Eugenio BY, Ortega-Gonzalez C, Parra A, Castillo-Mora A, et al. The risk of gestational diabetes mellitus among Mexican women with a history of infertility and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2012 Jun;97(6):1467-71.
- (27) Han AR, Kim HO, Cha SW, Park CW, Kim JY, Yang KM, et al. Adverse pregnancy outcomes with assisted reproductive technology in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Clin Exp Reprod Med* 2011 Jun;38(2):103-8.
- (28) Alshammari A, Hanley A, Ni A, Tomlinson G, Feig DS. Does the presence of polycystic ovary syndrome increase the risk of obstetrical complications in women with gestational diabetes? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010 Jun;23(6):545-9.
- (29) Diamant YZ, Rimon E, Evron S. High incidence of preeclamptic toxemia in patients with polycystic ovarian disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1982 Dec;14(3):199-204.
- (30) Levran D, Shoham Z, Habib D, Greenwald M, Nebel L, Mashiach S. Glucose tolerance in pregnant women following treatment for sterility. *Int J Fertil* 1990 May;35(3):157-9.
- (31) Wortsman J, de AS, Futterweit W, Singh KB, Kaufmann RC. Gestational diabetes and neonatal macrosomia in the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 1991 Sep;36(9):659-61.
- (32) Cardenas M, Coulson CC, Legro RS. Infertile PCOS women do not have an increased risk for gestational diabetes or macrosomia. *American Society for Reproductive Medicine. Scientific Oral and Poster Sessions Programme Supplement* 85. 1996.
- (33) Lesser KB, Garcia FA. Association between polycystic ovary syndrome and glucose intolerance during pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1997 Sep;6(5):303-7.
- (34) Sir-Petermann T, Hitschfeld C, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, Gazitua R, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2005 Aug;20(8):2122-6.
- (35) Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Apr;91(4):1357-63.
- (36) Maliqueo M, Echiburu B, Crisosto N, Amigo P, Aranda P, Sanchez F, et al. Metabolic parameters in cord blood of newborns of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009 Jul;92(1):277-82.
- (37) Li G, Fan L, Zhang L, Zhang W, Huang X. Metabolic parameters and perinatal outcomes of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome. *J Perinat Med* 2010 Mar;38(2):141-6.

- (38) Dmitrovic R, Katcher HI, Kunselman AR, Legro RS. Continuous glucose monitoring during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2011 Oct;118(4):878-85.
- (39) Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009 Feb;30(1):1-50.
- (40) Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Oct 25;327(7421):951-3.
- (41) Billa E, Kapolla N, Nicopoulou SC, Koukkou E, Venaki E, Milingos S, et al. Metformin administration was associated with a modification of LH, prolactin and insulin secretion dynamics in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009 Jul;25(7):427-34.
- (42) Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, Rodriguez-Armas O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 Mar;86(3):1126-33.
- (43) Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Metabolism* 2013 Nov;62(11):1522-34.
- (44) Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005 May;83(5):1575-8.
- (45) Dunn CJ, Peters DH. Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995 May;49(5):721-49.
- (46) Metformin. Therapeutic drugs. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. M77-M82.
- (47) Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006 Feb;28(1):67-72.
- (48) Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006 Sep;86(3):658-63.
- (49) Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod* 2004 Aug;19(8):1734-40.
- (50) Elizur SE, Tulandi T. Drugs in infertility and fetal safety. *Fertil Steril* 2008 Jun;89(6):1595-602.
- (51) Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002 Nov;17(11):2858-64.
- (52) Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010 Jan;115(1):55-9.
- (53) Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006105.
- (54) Palomba S, Falbo A, Orio F, Jr., Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009 Nov;92(5):1646-58.
- (55) Dansk lægemiddel information. Metformin. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4844> . 2013. 7-12-2013.
- (56) janusinfo. Metformin. <http://www.janusinfo.se/Beslutsstod/Lakemedel-och-fosterpaverkan/?docid=1755> . 2013. 7-12-2013.
- (57) De L, V, Musacchio MC, Piomboni P, Di SA, Morgante G. The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 Jul;157(1):63-6.
- (58) Begum MR, Khanam NN, Quadir E, Ferdous J, Begum MS, Khan F, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2009 Apr;35(2):282-6.

- (59) Nawaz FH, Khalid R, Naru T, Rizvi J. Does continuous use of metformin throughout pregnancy improve pregnancy outcomes in women with polycystic ovarian syndrome? *J Obstet Gynaecol Res* 2008 Oct;34(5):832-7.
- (60) Glueck CJ, Pranikoff J, Aregawi D, Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008 Mar;89(3):625-34.
- (61) Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 2004 Mar;19(3):510-21.
- (62) Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002 Mar;77(3):520-5.
- (63) Khattab S, Mohsen IA, Aboul F, I, Ashmawi HS, Mohsen MN, van WM, et al. Can metformin reduce the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with polycystic ovary syndrome? Prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2011 Oct;27(10):789-93.
- (64) Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Khan Z, Padda J, Wang P. Effects of metformin-diet intervention before and throughout pregnancy on obstetric and neonatal outcomes in patients with polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin* 2013 Jan;29(1):55-62.
- (65) Fougner KJ, Vanky E, Carlsen SM. Metformin has no major effects on glucose homeostasis in pregnant women with PCOS: results of a randomized double-blind study. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68(8):771-6.
- (66) Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogoy K, Kleggetveit O, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Dec;95(12):E448-E455.
- (67) Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004 Jun;19(6):1323-30.
- (68) Carlsen SM, Martinussen MP, Vanky E. Metformin's effect on first-year weight gain: a follow-up study. *Pediatrics* 2012 Nov;130(5):e1222-e1226.
- (69) Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011 Oct;34(10):2279-84.
- (70) Ro TB, Ludvigsen HV, Carlsen SM, Vanky E. Growth, body composition and metabolic profile of 8-year-old children exposed to metformin in utero. *Scand J Clin Lab Invest* 2012 Nov;72(7):570-5.
- (71) Eyal S, Easterling TR, Carr D, Umans JG, Miodovnik M, Hankins GD, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2010 May;38(5):833-40.
- (72) Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, Padilla G, Wan S. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol* 2005 Jun;105(6):1437-41.
- (73) Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, Kohan R, Ilett KF. Transfer of metformin into human milk. *Diabetologia* 2002 Nov;45(11):1509-14.
- (74) Gardiner SJ, Kirkpatrick CM, Begg EJ, Zhang M, Moore MP, Saville DJ. Transfer of metformin into human milk. *Clin Pharmacol Ther* 2003 Jan;73(1):71-7.
- (75) Glueck CJ, Salehi M, Sieve L, Wang P. Growth, motor, and social development in breast- and formula-fed infants of metformin-treated women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr* 2006 May;148(5):628-32.