

## 2.3.1 Evidensprofil

## Behandling med glukosesenkende legemidler ved svangerskapsdiabetes

## Metformin vs Insulin hos gravide med svangerskapsdiabetes

Utfall Tidsramme	Resultater og målinger fra studier	Estimerte absolutte effekter		Tiltro til estimert intervensjonseffekt (kvalitet på dokumentasjonen)
		Insulin	Metformin	
<b>For tidlig fødsel</b> Vanligvis siste del av svangerskapet (ca 3 mndr) (forekomst i insulingruppen fra Rowan 2008)	Relativ risiko: 1.5 (CI 95% 1.04 - 2.16) <sub>1</sub> Oppfølgingstid 5 RCT-er, 1299 kvinner	<b>76</b> per 1000	<b>114</b> per 1000	<b>Lav</b> Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon), økt risiko med metformin vs insulin. men bredt KI <sup>2</sup>
		Forskjell: <b>38 flere per 1000</b> (CI 95% 3 flere - 88 flere)		
<b>All neonatal hypoglycemi</b> Vanligvis siste del av svangerskapet (ca 3 mndr)(forekomst i insulingruppen fra Rowan 2008)	Relativ risiko: 0.78 (CI 95% 0.6 - 1.01) <sub>3</sub> Oppfølgingstid 6 RCT-er, 1362 kvinner, 191 hendelser	<b>186</b> per 1000	<b>145</b> per 1000	<b>Lav</b> Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon), effekt tenderer til å favorisere metformin <sup>4</sup>
		Forskjell: <b>41 færre per 1000</b> (CI 95% 74 færre - 2 flere)		
<b>Gestasjonsindusert hypertensjon</b> Vanligvis siste del av svangerskapet (ca 3 mndr)(forekomst i insulingruppen fra Rowan 2008)	Relativ risiko: 0.53 (CI 95% 0.31 - 0.9) <sub>5</sub> Oppfølgingstid 3 RCT-er (1110 kvinner)	<b>62</b> per 1000	<b>33</b> per 1000	<b>Moderat</b> Åpen studiedesign (tabletter vs injeksjon), metformin beskytter (samme trend også for preeklampsi) <sup>6</sup>
		Forskjell: <b>29 færre per 1000</b> (CI 95% 43 færre - 6 færre)		
<b>Alvorlig neonatal hypoglycemi</b> Vanligvis siste del av svangerskapet (ca 3 mndr)(forekomst i insulingruppen fra Rowan 2008)	Relativ risiko: 0.62 (CI 95% 0.42 - 0.94) <sub>7</sub> Oppfølgingstid 3 RCT-er, 1046 kvinner	<b>81</b> per 1000	<b>50</b> per 1000	<b>Moderat</b> Åpen studiedesign (tabletter vs injeksjon), metformin beskytter (i samsvar med virkningsmekanisme) <sup>8</sup>
		Forskjell: <b>31 færre per 1000</b> (CI 95% 47 færre - 5 færre)		
<b>Perinatal mortalitet</b> <b>Dødsfall omkring fødsel (i perinatalperioden)</b>	Relativ risiko: 1.0 (CI 95% 0.14 - 7.12) <sub>9</sub> Oppfølgingstid 4 RCT-er 1207 kvinner, få hendelser			<b>Lav</b> Veldig sjeldent utfall, trenger store studier <sup>10</sup>
		Forskjell: <b>færre</b>		
<b>Preeklampsi</b> Vanligvis siste del av svangerskapet (ca 3 mndr)(forekomst i insulingruppen fra Rowan 2008)	Relativ risiko: 0.82 (CI 95% 0.56 - 1.2) <sub>11</sub> Oppfølgingstid 5 RCT-er, 1299 kvinner	<b>70</b> per 1000	<b>57</b> per 1000	<b>Moderat</b> Åpen studiedesign (tabletter vs injeksjon), men ingen økt risiko med metformin vs insulin <sup>12</sup>
		Forskjell: <b>13 færre per 1000</b> (CI 95% 31 færre - 14 flere)		
<b>Fastsittende skuldre</b> (skulderdystosi) Vanligvis siste del av svangerskapet (ca 3 mndr)	Odds ratio: 0.58 (CI 95% 0.26 - 1.29) <sub>13</sub> Oppfølgingstid 4 RCT-er, 1173 kvinner			<b>Lav</b> Sjelden hendelse, åpen studiedesign (tablett vs injeksjon) <sup>14</sup>
		Forskjell: <b>færre</b>		
<b>Alvorlig maternell hypoglykemi</b> Vanligvis siste del av svangerskapet (ca 3 mndr)	Relativ risiko: 0.0 (CI 95% - ) <sub>15</sub> Oppfølgingstid 4 RCT-er, 536 kvinner			<b>Lav</b> Ingen hendelser, trenger større studier <sup>16</sup>
		Forskjell: <b>færre</b>		

<b>LGA (fødselsvekt &gt;90 %-percentilen)</b> <b>Vanligvis siste del av svangerskapet (ca 3 mndr)(forekomst i insulingruppen fra Rowan 2008)</b>	Relativ risiko: 0.88 (CI 95% 0.69 - 1.11) <sup>17</sup> Oppfølgingstid 5 RCT-er, 1299 kvinner	<b>186</b> per 1000	<b>164</b> per 1000	<b>Moderat</b> Åpen studiedesign (tabletter vs injeksjon), men ingen økt risiko med metformin vs insulin <sup>18</sup>
		Forskjell: <b>22 færre per 1000</b> (CI 95% 58 færre - 20 flere)		
<b>Lite barn for gestasjonsalder (&lt;10 %-percentilen)</b> <b>Vanligvis siste del av svangerskapet (ca 3 mndr)(forekomst i insulingruppen fra Rowan 2008)</b>	Relativ risiko: 0.88 (CI 95% 0.58 - 1.33) <sup>19</sup> Oppfølgingstid 5 RCT-er, 1299 kvinner	<b>97</b> per 1000	<b>85</b> per 1000	<b>Moderat</b> Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon), men ingen økt risiko med metformin vs insulin <sup>20</sup>
		Forskjell: <b>12 færre per 1000</b> (CI 95% 41 færre - 32 flere)		
<b>Vektøkning hos mor<sup>21</sup></b> <b>Gjennom svangerskapet</b>	Målt med: Mean vektøkning i kg metformin vs insulin intervensjonsgruppe Skala: - Basert på data fra 973 pasienter i 4 studier <sup>22</sup>			<b>Lav</b> Åpen design, heterogenitet, men klinisk effekt i riktig retning <sup>23</sup>
		Forskjell: <b>MD 1.14 lavere</b> (CI 95% 2.22 lavere - 0.06 lavere)		
<b>Kropps-sammensetning hos barnet<sup>24</sup></b> <b>2 år</b>	Målt med: midje&#x2F;hofteratio Skala: -	gj.snitt/ mean	gj.snitt/ mean	<b>Veldig lav</b> Oppfølgingsdata fra en RCT, 56 % deltok, noe seleksjon <sup>25</sup>
		Forskjell: <b>MD 0.00 lavere</b>		
<b>Fødselsvekt<sup>26</sup></b> <b>Vanligvis siste del av svangerskapet (ca 3 mndr)</b>	Målt med: Fødselsvekt, mean forskjell i gram Skala: - <sup>27</sup> Oppfølgingstid 6 RCT-er, 1362 kvinner	gj.snitt/ mean	gj.snitt/ mean	<b>Lav</b> Åpen studie (tabletter vs injeksjon), men ingen holdepunkt for ugunstig effekt av metformin <sup>28</sup>
		Forskjell: <b>MD 31.43 lavere</b> (CI 95% 86.49 lavere - 23.64 høyere)		
<b>Gestasjonsvarighet<sup>29</sup></b>	Målt med: Svangerskapets varighet i uker (MD) Skala: - <sup>30</sup> Oppfølgingstid 6 RCT-er, 1369 kvinner	gj.snitt/ mean	gj.snitt/ mean	<b>Lav</b> Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon), lav tillit til at metformin ikke gir kortere svangerskap <sup>31</sup>
		Forskjell: <b>MD 0.16 lavere</b> (CI 95% 0.30 lavere - 0.02 lavere)		
<b>Vektøkning i svangerskapet etter diagnose/behandling<sup>32</sup></b> <b>Vanligvis siste del av svangerskapet (ca 3 mndr)</b>	Målt med: Vektøkning i kilo Skala: - <sup>33</sup> Oppfølgingstid 4 RCT-er, 1098 kvinner	gj.snitt/ mean	gj.snitt/ mean	<b>Lav</b> Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon), heterogenitet <sup>34</sup>
		Forskjell: <b>MD 1.23 lavere</b> (CI 95% 1.72 lavere - 0.73 lavere)		

- Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Systematisk oversikt [40] .
- Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon); **Heterogenitet (inconsistency): Ingen alvorlig.** Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon); **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig.** Sign større risiko med metformin vs insulin, men bredt KI; **Publikasjonsskjevhet: Ingen alvorlig.** Ukjent;
- Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Systematisk oversikt [40] .
- Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studie (tabletter vs injeksjon) ; **Heterogenitet (inconsistency): Ingen alvorlig.** Åpen studie (tabletter vs injeksjon) ; **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig.** Metformin mindre risiko enn insulin, effektestimater grensesign;
- Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Systematisk oversikt [40] .
- Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studiedesign (tabletter vs injeksjon) ; **Heterogenitet (inconsistency): Ingen alvorlig.** Åpen studiedesign (tabletter vs injeksjon) ; **Upresise estimater (imprecision): Ingen alvorlig.** Metformin beskytter, trekker ikke for bredt KI da samme trend også for preeklampsi;
- Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Systematisk oversikt [40] .
- Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studiedesign (tabletter vs injeksjon) ; **Upresise estimater (imprecision): Ingen alvorlig.** Metformin beskytter, men rel få hendelser;
- Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen .
- Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Ingen alvorlig.** Hardt endepunkt; **Upresise estimater (imprecision): Svært alvorlig.** Alvorlig, sjeldent utfall, ikke holdepunkt for forskjell ;

11. Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Systematisk oversikt [40] .
12. **Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Studiene hadde åpen design (tablett vs injeksjon); **Heterogenitet (inconsistency): Ingen alvorlig.** Studiene hadde åpen design (tablett vs injeksjon); **Upresise estimater (imprecision): Ingen alvorlig.** Ingen holdepunkt for økt risiko med metformin; **Publikasjonsskjevhet: Ingen alvorlig.** Ukjent;
13. Systematisk oversikt [44] . **Utgangsrisiko/komparator:** Systematisk oversikt [44] .
14. **Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon); **Heterogenitet (inconsistency): Ingen alvorlig.** Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon); **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig.** Sjelden hendelse, bredt KI; **Publikasjonsskjevhet: Ingen alvorlig.** Ukjent;
15. Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen .
16. **Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon); **Heterogenitet (inconsistency): Ingen alvorlig.** Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon); **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig.** Ingen hendelser, trenger større studier; **Publikasjonsskjevhet: Ingen alvorlig.** Ukjent;
17. Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Systematisk oversikt [40] .
18. **Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon); **Heterogenitet (inconsistency): Ingen alvorlig.** Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon); **Upresise estimater (imprecision): Ingen alvorlig.** Ingen økt risiko med metformin vs insulin; **Publikasjonsskjevhet: Ingen alvorlig.** Ukjent;
19. Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Systematisk oversikt [40] .
20. **Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon); **Heterogenitet (inconsistency): Ingen alvorlig.** Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon); **Upresise estimater (imprecision): Ingen alvorlig.** Ingen økt risiko med metformin vs insulin; **Publikasjonsskjevhet: Ingen alvorlig.** Ukjent;
21. Mean vektøkning i kg metformin vs insulin intervensjonsgruppe
22. Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen .
23. **Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studiedeisgn (tablett vs injeksjon); **Heterogenitet (inconsistency): Alvorlig.**  $I^2=64\%$ ; **Upresise estimater (imprecision): Ingen alvorlig.** Signifikant mindre vektøkning imetformin-gruppen ( $p=0.04$ ) ; **Publikasjonsskjevhet: Ingen alvorlig.** Ukjent;
24. midje/hofteratio
25. **Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Svært alvorlig.** 56 % av inviterte deltok, noe seleksjon av fremmøtte; **Heterogenitet (inconsistency): Alvorlig.** Ingen holdepunkt for forskjell i total fett og fett%, men noe økning i overarmsomkrets og hudfoldtykkelse overarm og subskapulært;
26. Fødselsvekt, mean forskjell i gram
27. Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen .
28. **Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studie (tablett vs injeksjon) ; **Heterogenitet (inconsistency): Ingen alvorlig.**  $I^2=4\%$ ; **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig.** Liten klinisk effekt, ikke holdepunkt for ugunstig effekt av metformin; **Publikasjonsskjevhet: Ingen alvorlig.** Ukjent;
29. Svangerskapets varighet i uker (MD)
30. Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen .
31. **Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studiedesign (tablett vs injeksjon); **Heterogenitet (inconsistency): Ingen alvorlig.**  $I^2=0$ ; **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig.** Ikke sign kortere svangerskap med metformin, men bredt KI; **Publikasjonsskjevhet: Ingen alvorlig.** Ukjent;
32. Vektøkning i kilo
33. Systematisk oversikt [40] . **Utgangsrisiko/komparator:** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen .
34. **Risiko for systematisk skjevhet (Risk of Bias): Alvorlig.** Åpen studiedeisgn (tablett vs injeksjon); **Heterogenitet (inconsistency): Alvorlig.**  $I^2=61\%$ ;