

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**  
**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΠΑΥΛΙΔΗ ΖΩΗ,**  
**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ Κ. ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ**  
**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΚΑΙ**  
**ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ**  
**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**  
**ΑΘΗΝΩΝ «ΛΑΪΚΟ»**

**ΑΘΗΝΑ, 2020**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ  
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ»**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΠΑΥΛΙΔΗ ΖΩΗ  
ΙΑΤΡΟΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ Κ. ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΜΟΝΑΔΑΣ ΚΑΙ  
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ Α' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ  
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ  
ΑΘΗΝΩΝ «ΛΑΪΚΟ»**

**ΑΘΗΝΑ, 2020**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Νικόλαος Κ. Τεντολούρης, Καθηγητής Παθολογίας, Υπεύθυνος Διαβητολογικής Μονάδας και Ερευνητικού Διαβητολογικού Εργαστηρίου, Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό».
2. Κωνσταντίνος Μακρυλάκης, M.D., MPH, PhD, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό».
3. Αλέξανδρος Κόκκινος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας – Μεταβολικών Νοσημάτων Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό».

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:** 23/06/2020

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Μέσα από αυτές τις παραγράφους και πριν από την παρουσίαση των αποτελεσμάτων της διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω όλους όσους με βοήθησαν στην πραγματοποίησή της.

Πρώτα από όλους, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Νικόλαο Κ. Τεντολούρη, Καθηγητή Παθολογίας και επιβλέποντα τη Διπλωματική Εργασία. Μού έδωσε την ευκαιρία να συμμετάσχω στο συγκεκριμένο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών και να ασχοληθώ για πρώτη φορά με την Έρευνα. Πάνω από όλα, όμως, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω, γιατί ως Καθηγητής Παθολογίας και Υπεύθυνος Καθηγητής του συγκεκριμένου Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών, μάς έδειξε με πολλούς τρόπους ότι ένας καλός ιατρός πρέπει να είναι και καλός παθολόγος, αλλά κυρίως, καλός άνθρωπος.

Ειδική μνεία θα ήθελα να κάνω στην κυρία Ευτυχία Κούκκου, Ενδοκρινολόγο, Διδάκτορα Ιατρικής του ΕΚΠΑ και Συντονίστρια Διευθύντρια του Τμήματος Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου- Μαιευτηρίου «Έλενα Βενιζέλου». Μού έδωσε την ευκαιρία και δυνατότητα να συμμετάσχω, στα πλαίσια της Πρακτικής μου Άσκησης, στο Ενδοκρινολογικό Ιατρείο Κύησης του νοσοκομείου. Παράλληλα, με βοήθησε να επιβεβαιώσω την απόφασή μου να ακολουθήσω την ειδικότητα της Ενδοκρινολογίας. Τέλος, με τη μετάδοση θεωρητικών και πρακτικών γνώσεων, αλλά και την ουσιαστική καθοδήγησή της κατά τη συγγραφή της Διπλωματικής Εργασίας, μού έδειξε με σαφή τρόπο πώς γίνεται η Έρευνα στην Ιατρική.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω ιδιαίτερω τον κύριο Κωνσταντίνο Μακρυλάκη, τον κύριο Αλέξανδρο Κόκκινο, αλλά και όλους τους υπόλοιπους καθηγητές, συναδέλφους

και συνοδοιπόρους που συνετέλεσαν στην απόκτηση γνώσεων, την ανταλλαγή απόψεων και απόκτηση εμπειριών καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Υπεύθυνη Γραμματειακής Υποστήριξης του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών, κυρία Παναγιώτα Μαχειμάρη, για όλη τη βοήθεια, διαθεσιμότητα και άμεση ανταπόκριση της στις ανάγκες και τις απορίες μου σε όλη τη διάρκεια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος.

Στην οικογένεια μου...

Στην κυρία Καλογεροπούλου

Στη κυρία Τσαντεκίδου

Στη Β' Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου "Η Ελπίς"

"We can cure physical diseases with medicine, but the only cure for loneliness, despair, and hopelessness is love. There are many in the world who are dying for a piece of bread but there are many more dying for a little love. The poverty in the West is a different kind of poverty - it is not only a poverty of loneliness but also of spirituality. There's a hunger for love, as there is a hunger for God."

— Mother Teresa

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	4
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ .....	7
1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	9
2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (SUMMARY) .....	11
3. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ-ΑΠΟΔΟΣΗ ΑΓΓΛΙΚΩΝ ΟΡΩΝ- ΟΡΙΣΜΟΙ.....	12
4. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	18
4.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ- ΤΥΠΟΙ .....	18
4.2 ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ .....	20
ΟΡΙΣΜΟΙ .....	20
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	22
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ .....	25
4.3 ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ .....	27
5. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	31
5.1 ΣΚΟΠΟΣ.....	31
5.2 ΜΕΘΟΔΟΙ .....	32
5.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	35
5.3.1 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ .....	35
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.3.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΔΚ.....	37
5.3.3 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ.....	41

5.3.4	ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ .....	43
	ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟ 1 <sup>ο</sup> ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	43
	ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟ 2 <sup>ο</sup> ΚΑΙ 3 <sup>ο</sup> ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ.....	45
5.3.4.1	ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Β12.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.3.5	Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΕΓΚΥΕΣ ΜΕ ΣΔΚ.....	47
5.3.6	Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΕΣ ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΕΓΚΥΕΣ 54	
5.3.7	Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΚΥΗΣΗ ΕΠΙ ΠΡΟΫΠΑΡΧΟΝΤΟΣ ΣΔ2....	59
5.3.8	Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΕΓΚΥΕΣ ΜΕ PCOS.....	61
5.3.9	Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΚΥΗΣΕΙΣ ΕΠΙ ΠΡΟΫΠΑΡΧΟΝΤΟΣ ΣΔ1.	65
5.3.10	Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ.....	67
5.3.11	ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ .....	68
5.3.12	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΠΟΓΟΝΩΝ ΠΟΥ ΕΚΤΕΘΗΚΑΝ ΣΕ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΖΩΗ .....	71
	ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΩΜΑΤΟΣ .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
	ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ .....	73
5.3.13	ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ .....	76
5.4	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ .....	78
6.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	82



## 1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεθορμίνη αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ). Τις τελευταίες δεκαετίες έχει μελετηθεί η χρήση της στην κύηση. Παρά τον ικανό αριθμό κλινικών μελετών που έχουν εξετάσει λεπτομερώς τη χρήση αυτή, η χορήγηση της μεθορμίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παραμένει αμφιλεγόμενη. Υπάρχουν επαρκή δεδομένα που τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στο γλυκαιμικό έλεγχο γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη κύησης (ΣΔΚ). Παράλληλα, η χορήγηση μεθορμίνης κατά την κύηση έχει συσχετιστεί με μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους από την έγκυο και χαμηλότερα ποσοστά εμβρυϊκής μακροσωμίας και νεογνικής υπογλυκαιμίας. Επιπλέον, το φάρμακο εμφανίζει τα πλεονεκτήματα της από του στόματος χορήγησης, του χαμηλού κόστους και της καλής ανοχής. Σε κυήσεις επί εδάφους ΣΔ τύπου 2, η ινσουλίνη παραμένει θεραπεία εκλογής και η χρήση της μεθορμίνης μπορεί να εξεταστεί μόνο ως επιπρόσθετη αγωγή, σε γυναίκες στις οποίες απαιτείται χορήγηση υψηλών δόσεων ινσουλίνης ή σε εκείνες που εμφανίζουν ταχεία πρόσληψη βάρους. Σε εγκύους με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) η χρήση της μεθορμίνης έχει προς το παρόν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα. Η χορήγηση μεθορμίνης σε ασθενείς με PCOS έχει συσχετιστεί με μειωμένα ποσοστά αποβολών μετά το δεύτερο τρίμηνο και μειωμένα ποσοστά πρόωρου τοκετού. Το φάρμακο όμως δεν φάνηκε να επηρεάζει θετικά την έκβαση της κύησης σε παχύσαρκες μη διαβητικές γυναίκες. Επί του παρόντος δε συνιστάται η χορήγηση μεθορμίνης σε γυναίκες με PCOS ή παχυσαρκία χωρίς ΣΔ κατά την κύηση. Μέχρι στιγμής, τα δεδομένα δείχνουν επαρκή βραχυπρόθεσμη ασφάλεια του φαρμάκου. Παρόλα αυτά, η μεθορμίνη διαπερνά ελεύθερα τον πλακουντιακό φραγμό, γεγονός που οδηγεί το έμβρυο σε άμεση έκθεση στο φάρμακο. Συνεπώς, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα από τους εκτεθειμένους κατά την ενδομήτριο ζωή απογόνους,

προκειμένου να αξιολογηθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της χορήγησης μετορμίνης κατά την κύηση.

## **2. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (SUMMARY)**

Metformin is the cornerstone of treatment of diabetes mellitus. Although its administration during pregnancy has been thoroughly investigated over the past decades, its use remains controversial. Current evidence suggests that metformin is effective in achieving glycemic control in patients with GDM, while decreasing rates of weight gain during gestation, fetal macrosomia and neonatal hypoglycemia. Oral administration, low cost and good tolerance represent further advantages of metformin use during pregnancy. Insulin is the treatment of choice for pregnant women with pre-existing T2D; metformin can be used as a supplement for women requiring higher doses of insulin or those presenting with rapid weight gain. In pregnant women with PCOS, studies showed conflicting results. Specifically, the use of metformin was associated with a likely decreased rate of late miscarriage and preterm birth. However, it did not appear to positively affect pregnancy outcomes in obese non-diabetic pregnant women. Thus, metformin use is not currently recommended for non-diabetic pregnant women that are obese or suffer from PCOS. Even though short-term data indicate that metformin use is safe during pregnancy, the drug freely crosses the placenta and more data are required to assess its safety in the long term fetal outcomes.

### 3. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ-ΑΠΟΔΟΣΗ ΑΓΓΛΙΚΩΝ ΟΡΩΝ- ΟΡΙΣΜΟΙ

**1h-PG:** 1hour plasma glucose

**2h-PG:** 2hour plasma glucose

**ACOG:** The American College of Obstetricians and Gynecologists

**ADA:** American Diabetes Association

**ADIPS:** The Australasian Diabetes in Pregnancy Society

**ADP:** adenosine diphosphate

**AMP:** adenosine monophosphate

**ATM:** adipose tissue macrophages

**ATP:** adenosine triphosphate

**AGEs:** advanced glycation end products

**AMPK:** 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase

**BPA:** bisphenol A

**CCL2:** chemokine (C-C motif) ligand 2

**CRP:** C-reactive protein

**DNA:** Deoxyribonucleic acid

**EDCs:** endocrine disrupting chemicals

**EMA:** European Medicines Agency

**EMPOWaR trial:** “Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women” trial

**ES:** Endocrine Society

**ESC:** Embryonic Stem Cells

**ETC:** electron transport chain

**FDA:** Food and Drug Administration

**FIGO:** The International Federation of Gynecology and Obstetrics

**FPG:** Fasting plasma glucose

**DIP:** diabetes mellitus in pregnancy

**DR:** Delayed-Release

**GDM:** Gestational diabetes mellitus

**GIP:** Gastric inhibitory peptide

**GLP-1:** Glucagon-like peptide-1

**Gck:** glucokinase

**GLUT1:** Glucose transporter type 1, aka solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1

**GLUT-4:** Glucose transporter type 4, aka solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4

**GroW trial:** “Effect of metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women who are overweight or obese” trial

**HAPO study:** “The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome” study

**HbA1c:** Hemoglobin A1c

**HDP:** Hypertensive disorders of pregnancy

**HIP:** hyperglycaemia in pregnancy

**HFD:** high-fat diet

**HoloTC:** Holotranscobalamin

**HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance.

**IADPSG:** International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

**IDF:** International Diabetes Federation

**IGT:** Impaired glucose tolerance

**IR:** Insulin receptor

**IRS-1:** Insulin receptor substrate 1

**ITT analysis:** intention-to-treat analysis

**IkBa:** nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha

**IKK:** IκB kinase

**IL-6:** Interleukin 6

**LGA:** Large-for-Gestational-Age

**Kcnq1:** potassium voltage-gated channel KQT-like 1

**MATE:** Multidrug and Toxic Compound Extrusion

**MATE1/ SLC47A:** multidrug and toxin extrusion 1 transporter

**MENA:** Middle East and North Africa

**MiG trial:** "Metformin in gestational diabetes" trial

**MiG-TOFU trial:** "Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up" trial

**MiG-TOFU 7-9 trial:** "Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age" trial

**MiT<sub>y</sub> trial:** "Metformin in Women with Type 2 Diabetes in Pregnancy" trial

**MODY:** Maturity onset diabetes of the young

**MOP trial:** "Metformin in Obese Non-diabetic Pregnant Women" trial

**mRNA:** Messenger RNA

**mTOR:** mammalian target of rapamycin

**mTORC1:** mammalian target of rapamycin complex 1

**NFκB:** Nuclear factor-κB

**NICE:** National Institute for Clinical Excellence

**NOX4:** NADPH Oxidase 4

**NPC:** nuclear pore complex

**NPY:** Neuropeptide Y

**OCTs:** organic cation transporters

**OCT2/ SLC22A2:** organic cation transporter 2

**OGTT 75g:** 75g Oral Glucose Tolerance Test

**Pax3:** paired box gene 3

**PCOS:** Polycystic ovary syndrome

**PI3K:** phosphatidylinositol 3-kinase

**PIH:** pregnancy-induced hypertension

**PIP2:** Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

**PIP3:** Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate

**PMAT:** plasma membrane amine transporters

**PPAR $\gamma$ :** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

**PregMet trial:** "Metformin in Pregnant PCOS Women" trial

**PregMet2 trial:** "Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome" trial

**RAGCP:** The Royal Australian College of General Practitioners

**RCT:** Randomised controlled trial

**RDS:** respiratory distress syndrome

**RPG:** random plasma glucose

**RR:** relative risk

**ROS:** Reactive Oxygen Species

**SEA:** South-East Asia

**SGA:** Small-for-Gestational-Age

**SGLT2:** Sodium-glucose co-transporter 2



**sFlt-1:** Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (or **sVEGFR-1:** soluble vascular endothelial growth factor receptor)

**TCA:** tricarboxylic acid cycle

**TGA:** Therapeutic Goods Administration

**THF:** Tetrahydrofolic acid

**TNF $\alpha$ :** Tumor necrosis factor alpha

**UKPDS:** The UK Prospective Diabetes Study

**WHO:** World Health Organization

**WHR:** Waist-to-Hip Ratio

**Α.Π:** Αρτηριακή πίεση

**ΔΜΣ:** Δείκτης μάζας σώματος

**ΕΔΕ:** Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία

**ΗΠΑ:** Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής

**MEN:** Μονάδα Εντατικής Νοσηλείας

**ΣΔ:** Σακχαρώδης Διαβήτης

**ΣΔ1:** Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1

**ΣΔ2:** Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

**ΣΔΚ:** Σακχαρώδης Διαβήτης Κύησης

**Μακροσωμία:** ανάπτυξη εμβρύου πέρα από ένα συγκεκριμένο όριο, ανεξαρτήτως της ηλικίας κύησης. Στις χώρες του «Δυτικού κόσμου», το πιο συνηθισμένο όριο είναι το

βάρος γέννησης άνω των 4500 g, αλλά και το βάρος πάνω από 4000 g χρησιμοποιείται επίσης ευρέως [1].

#### 4. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

##### 4.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ- ΤΥΠΟΙ

Η υπεργλυκαιμία αποτελεί σημαντική βιοχημική διαταραχή του ανθρώπινου οργανισμού. Για αρκετές δεκαετίες θεωρούνταν πως προκύπτει από το ασαφώς ορισμένο φαινόμενο της αντίστασης στην ινσουλίνη, σε συνδυασμό με την ύπαρξη ανοσολογικών ή βιοχημικών τοξικών δράσεων απέναντι στα β-κύτταρα του παγκρέατος, με τελικό αποτέλεσμα τις διάφορες μορφές ανεπάρκειας αυτών. Πιο πρόσφατα, στους παραπάνω μηχανισμούς έχουν προστεθεί και οι διαταραχές του συστήματος της ινκρετίνης, που εμφανίζονται ως μειωμένη δράση των πεπτιδίων GLP-1 και GIP.

Ο **Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ)** χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε έλλειψη ινσουλίνης. Η έλλειψη μπορεί να είναι πλήρης, μερική ή σχετική. Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στον ΣΔ είναι η **αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα** [2].

Η **υπεργλυκαιμία έχει επιβλαβή δράση** σε πολλά κύτταρα του σώματος, ενώ κάποια είναι πιο ευαίσθητα σε αυτή, εξαιτίας της έλλειψης ρυθμιστικών μηχανισμών. Τα **β-κύτταρα του παγκρέατος, τα κύτταρα των νευρώνων και τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα** είναι **ιδιαίτερα ευαίσθητα** στα υψηλά επίπεδα γλυκόζης [3]. Η υπεργλυκαιμία έχει ισχυρή συσχέτιση με μικροαγγειακές παθήσεις όπως την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη νευροπάθεια και τη νεφροπάθεια του σακχαρώδους

διαβήτη. Αυτόνομες διαταραχές, όπως η γαστροπάρεση και μακροαγγειακές επιπλοκές, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, είναι συχνότερες όταν υπάρχει μεγαλύτερος χρόνος έκθεσης στην υπεργλυκαιμία, ενώ επιμένουν ακόμη και αν τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα εξομαλυνθούν [4].

**Η αιτιολογική ταξινόμηση του ΣΔ τον κατατάσσει σε:**

- **ΣΔ ΤΥΠΟΥ 1.**
- **ΣΔ ΤΥΠΟΥ 2**
- **ΑΛΛΟΙ ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΔΙΑΒΗΤΗ:** α) σύνδρομα μονογονιδιακού διαβήτη, όπως ο νεογνικός ΣΔ και ο διαβήτης MODY, β) ΣΔ προκαλούμενος από γενετικές διαταραχές που αφορούν στη δράση της ινσουλίνης, γ) ΣΔ προκαλούμενος από ενδοκρινοπάθειες, λοιμώξεις, νόσους του εξωκρινούς παγκρέατος δ) ΣΔ προκαλούμενος από φάρμακα ή χημικές ουσίες, ε) Γενετικά σύνδρομα που συνδυάζονται με ΣΔ.
- **ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ [2]**

Δεδομένου ότι ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη αυξάνεται συνεχώς, αποκτώντας διαστάσεις «πανδημίας», αυξάνεται και ο αριθμός των εγκύων με προϋπάρχοντα διαβήτη. Επιπροσθέτως, ένας σημαντικός αριθμός γυναικών μπορεί να διαγνωστεί με **υπεργλυκαιμία που ανιχνεύεται για πρώτη φορά στην κύηση (HIP)** κατά τη διάρκεια εξετάσεων ρουτίνας. **Η υπεργλυκαιμία αυτή μπορεί να αφορά σε σακχαρώδη διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης (DIP) ή ΣΔΚ.**

## 4.2 ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

### ΟΡΙΣΜΟΙ

#### **1)Σακχαρώδης διαβήτης κατά τη διάρκεια της κύησης (DIP):**

- FPG  $\geq 7$  mmol /L (126 mg / dL) **ή/ και**
- μετά από OGTT 75 g ,τιμή 2h-PG $\geq 11,1$  mmol / L (200 mg / dL) ή
- τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος (RPG $\geq 11,1$  mmol/ L (200 mg / dL) με παρουσία συμπτωμάτων διαβήτη.

Η διάγνωση μπορεί να γίνει οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της κύησης, συμπεριλαμβανομένου του πρώτου τριμήνου, πιθανότερα όμως μετά την 24η εβδομάδα κύησης [5]. Ο DIP ισχύει για τις εγκύους που είχαν ήδη διαγνωσμένο διαβήτη ή που εμφανίζουν υπεργλυκαιμία που διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και πληροί τα κριτήρια του WHO για τη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη εκτός της κύησης.

#### **2)Σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔΚ/ GDM):** διαγιγνώσκεται

οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της κύησης εάν:

- η FPG= 5,1-6,9 mmol / L (92-125 mg / dL) **ή/ και**

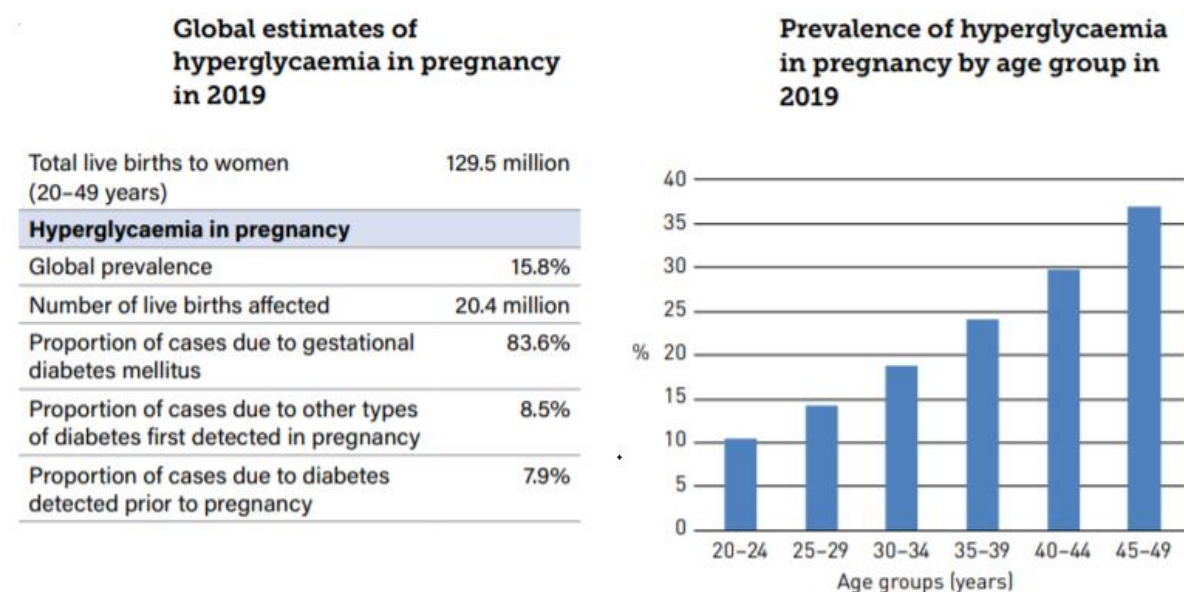
- ο μετά από OGTT 75 g παρατηρείται 2h-PG= 8,5-11,0 mmol / L (153-199 mg / dL).

Αβεβαιότητα παραμένει σχετικά με την αιτία της εμφάνισης υψηλών επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα πριν από την 24<sup>η</sup>-28<sup>η</sup> εβδομάδα, διότι μπορεί να είναι αποτέλεσμα μη διαγνωσμένου ΣΔ1, ΣΔ2, άλλου σπάνιου διαβήτη ή ΣΔΚ.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΔΕ, «ως ΣΔΚ ορίζεται ή διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων που διαπιστώνεται για πρώτη φορά στο β' ή στο γ' τρίμηνο της κύησης, υπό την προϋπόθεση ότι κατά την έναρξη της κύησης δεν διαγιγνώσκεται ή ύπαρξη επίσημου προϋπάρχοντος ΣΔ2 (FPG >126 mg/dl) ή ΣΔ1» [2].

Το OGTT για τη διάγνωση (screening) του ΣΔΚ συστήνεται να γίνεται μεταξύ της 24<sup>ης</sup> και 28<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης αλλά για τις γυναίκες υψηλού κινδύνου ο έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται νωρίτερα [6].

## ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ



Εικόνα 1: Παγκόσμιος επιπολασμός της υπεργλυκαιμίας στην κύηση , Εικόνα 2: Επιπολασμός της υπεργλυκαιμίας στην κύηση σε κάθε ηλικιακή ομάδα [7].

Σύμφωνα με τον IDF Diabetes Atlas, το 2019 :

- περίπου 223 εκατομμύρια γυναίκες (20-79 ετών) είχαν σακχαρώδη διαβήτη (ο αριθμός αυτός προβλέπεται να αυξηθεί στα 343 εκατομμύρια μέχρι το 2045).
- 20 εκατομμύρια ή το 16% των γεννήσεων ζώντων συνδέθηκαν με κάποια μορφή υπεργλυκαιμίας της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη. Υπολογίζεται ότι από αυτές, το 83,6% οφειλόταν σε ΣΔΚ, ενώ το 7,9% ήταν το αποτέλεσμα σακχαρώδους διαβήτη γνωστού πριν από την εγκυμοσύνη και 8,5% λόγω σακχαρώδη διαβήτη

(συμπεριλαμβανομένου ΣΔ1 και του ΣΔ2) που πρωτοδιαγνώστηκε κατά την κύηση.

- 1 στις 6 γεννήσεις παγκοσμίως επεπλάκη από σακχαρώδη διαβήτη κύησης.
- Η μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων υπεργλυκαιμίας κατά την εγκυμοσύνη εμφανίστηκε σε χώρες χαμηλού-μεσαίου εισοδήματος, όπου η πρόσβαση της μητέρας σε δομές υγείας είναι συχνά περιορισμένη.
- Ο επιπολασμός της υπεργλυκαιμίας στην κύηση αυξάνεται ραγδαία με την ηλικία και είναι υψηλότερος στις γυναίκες ηλικίας άνω των 45 ετών.
- Υπάρχουν ορισμένες γεωγραφικές διαφορές στον επιπολασμό της υπεργλυκαιμίας κατά την κύηση, με την "SEA" (South-East Asia) να έχει τον υψηλότερο συγκριτικό επιπολασμό με βάση την ηλικία, 27,0%, ενώ ο χαμηλότερος (7,5%) παρατηρήθηκε στην περιοχή "MENA" (Middle East and North Africa). Αυτές οι διαφορές αναμένεται να παραμείνουν επίσης τα έτη 2030 και 2045 (Εικόνα 3, Εικόνα 4) [7].

**Hyperglycaemia in pregnancy in women (20–49 years) by IDF Region in 2019, 2030 and 2045 , ranked by 2019 age-adjusted comparative prevalence estimates**

		2019		2030		2045	
Rank	IDF Region	Age-adjusted comparative prevalence (%), 2019	Number of live births affected (millions), 2019	Age-adjusted comparative prevalence (%), 2030	Number of live births affected (millions), 2030	Age-adjusted comparative prevalence (%), 2045	Number of live births affected (millions), 2045
	World	14.4	20.4	14.0	18.3	13.3	18.0
1	SEA	27.0	6.6	27.4	7.3	27.4	6.4
2	NAC	20.8	1.6	21.4	1.5	21.4	1.4
3	EUR	16.3	2.0	12.5	1.2	9.9	1.0
4	SACA	13.5	1.0	10.5	0.7	10.5	0.6
5	WP	12.3	3.8	10.2	2.6	10.2	2.5
6	AFR	9.6	3.5	10.3	4.0	10.4	4.9
7	MENA	7.5	1.9	6.2	1.0	6.2	1.1

IDF: International Diabetes Federation; AFR: Africa; EUR: Europe; MENA: Middle East and North Africa; NAC: North America and Caribbean; SACA: South and Central America; SEA: South-East Asia; WP: Western Pacific.

Εικόνα 3: Συγκριτική εκτίμηση του επιπολασμού της υπεργλυκαιμίας κατά την κύηση σε γυναίκες 20-49 ετών, κατά τα έτη 2019, 2030 και 2045 σύμφωνα με τον IDF και μετά από προσαρμογή για την ηλικία [7].

Ο επιπολασμός της υπεργλυκαιμίας στην κύηση αυξάνεται ταχέως με την αύξηση της ηλικίας, με τον υψηλότερο (37,0%) να παρατηρείται σε γυναίκες 45-49 ετών. Βέβαια, οι κατ' απόλυτο αριθμό κυήσεις σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι λιγότερες και επιπλέον, η ομάδα αυτή έχει υψηλότερο επιπολασμό του διαβήτη γενικά. Ως αποτέλεσμα των υψηλότερων ποσοστών γονιμότητας στις νεότερες γυναίκες, το ήμισυ (50,1%) όλων των περιπτώσεων HIP (10,2 εκατομμύρια) εμφανίζεται σε γυναίκες ηλικίας κάτω των 30 ετών (Σχήμα 3.8). [7].



## ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Κατά τη διάρκεια της κύησης, έχει φανεί πως ακόμη και η ήπια υπεργλυκαιμία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων εκβάσεων για τη μητέρα, το έμβρυο και το νεογνό [8], [9]. Αυτή η παρατήρηση επιβεβαιώθηκε σε μια μεγάλη, πολυεθνική, διπλή τυφλή και καθοριστική για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας κατά την κύηση μελέτη, τη μελέτη «**HARPO**». Το βασικό συμπέρασμα που εξήχθη από αυτή, ήταν η γραμμική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος της μητέρας κατά την ώρα 0' (νηστεία), 1' και 2' μετά από 75 gr φορτίσης με γλυκόζη και αυξημένου κινδύνου μιας σειράς επιπλοκών στη μητέρα και το βρέφος, και συγκεκριμένα των κάτωθι:

- **βάρους γέννησης  $\geq 90$ ο εκατοστημόριο (LGA).**
- **πεπτιδίου C ορού του ομφάλιου λώρου  $\geq 90$ ο εκατοστημόριο.**
- **καισαρικής τομής.**
- **κλινικής υπογλυκαιμίας**
- **πρόωρου τοκετού.**
- **δυστοκίας ώμων και / ή άλλων τραυματισμών κατά τη γέννηση.**
- **ανάγκης εισαγωγής σε MEN νεογνών.**
- **Υπερχολερυθρυναιμίας.**
- **Προεκλαμψίας [8].**

Έκτοτε, μεγάλος αριθμός μελετών έδειξε πως η υπεργλυκαιμία κατά την κύηση προκαλεί διάφορες δυσμενείς μεταβολές. Συγκεκριμένα, όσον αφορά στις μητέρες, και ειδικά αυτές με προϋπάρχοντα ΣΔ, έχει παρατηρηθεί **συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας με υψηλά ποσοστά μητρικής νοσηρότητας**, συμπεριλαμβανομένης της

**υπερτασικής νόσου της κύησης (PIH), της προεκλαμψίας και της ανάγκης διενέργειας καισαρικής τομής [10].**

Όσον αφορά στο **στάδιο της οργανογένεσης** του εμβρύου, οι βλάβες που προκαλεί η μητρική υπεργλυκαιμία είναι ιδιαίτερα σημαντικές [11], [12]. Η εμβρυϊκή έκθεση στο «διαβητικό» περιβάλλον κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε **καρδιαγγειακές ανωμαλίες, βλάβες στα αναπτυσσόμενα β-κύτταρα, επιβράδυνση της ανάπτυξης, ακόμα και εμβρυϊκό θάνατο ή πρόωρη αποβολή** [11], [13]. Παράλληλα, η έκθεση αυτή **μεταβάλλει το πρότυπο ανάπτυξης του εμβρύου και προδιαθέτει σε πρόσληψη υπερβάλλοντος βάρους και εμφάνιση παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή. Οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά LGA και εμβρυϊκής μακροσωμίας και επηρεάζει τη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα κατά την περιγεννητική περίοδο** [14]. Επιπλέον, υπάρχουν αποδείξεις ότι LGA έμβρυα διαβητικών μητέρων γεννιούνται με αντίσταση στην ινσουλίνη [15]. Δεδομένου ότι και η παχυσαρκία και ο διαβήτης αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, τα **καρδιαγγειακά συμβάματα στους απογόνους των διαβητικών μητέρων είναι πολύ πιθανά. Η έκθεση σε υπεργλυκαιμία κατά την ενδομήτριο ζωή συνδέεται με αύξηση της δυσλιπιδαιμίας, της υποκλινικής αγγειακής φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στους απογόνους. Οι παραπάνω διεργασίες συνδέονται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου αργότερα στη ζωή** [12].

Μελέτες παρέμβασης έδειξαν ότι ο αυστηρός **έλεγχος της υπεργλυκαιμίας μέσω του τρόπου ζωής** μπορεί να βελτιώσει τα περιγεννητικά αποτελέσματα σε γυναίκες με ΣΔΚ. Η εντατική γλυκαιμική ρύθμιση με **υγιεινοδιαιτητική αγωγή, σωματική άσκηση (όπου δεν υπάρχει μαιευτική αντένδειξη) και αυτο-παρακολούθηση της**

**γλυκόζης αίματος (SMBG)** μειώνουν τις πιθανές δυσμενείς εκβάσεις αυτών των κυήσεων. **Όταν δεν επιτυγχάνονται οι γλυκαιμικοί στόχοι με τις παραπάνω παρεμβάσεις** (FPG και προγευματική τιμή γλυκόζης= 70-95 mg/dL, 1h-PPG=90-130 mg/dL και 2h-PPG= 80-120 mg/dL) **ή εμφανίζονται σημεία μακροσωμίας στο υπερηχογράφημα του εμβρύου, τότε προστίθεται και η φαρμακευτική αγωγή** [2], [16]. Η **ινσουλίνη** θεωρείται μέχρι και σήμερα από τους περισσότερους επίσημους ιατρικούς οργανισμούς και εταιρείες ως η φαρμακευτική θεραπεία εκλογής κατά τη διάρκεια της κύησης, τόσο για την κύηση επί προϋπάρχοντος διαβήτη, όσο και για το ΣΔΚ. **Αποτελεί την κύρια θεραπεία για την υπεργλυκαιμία κατά την κύηση** από το 1920 μέχρι και σήμερα. Από του στόματος αντιδιαβητικοί παράγοντες, ιδιαίτερα η μετφορμίνη, έχουν αξιολογηθεί ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια τους στις παραπάνω κλινικές οντότητες.

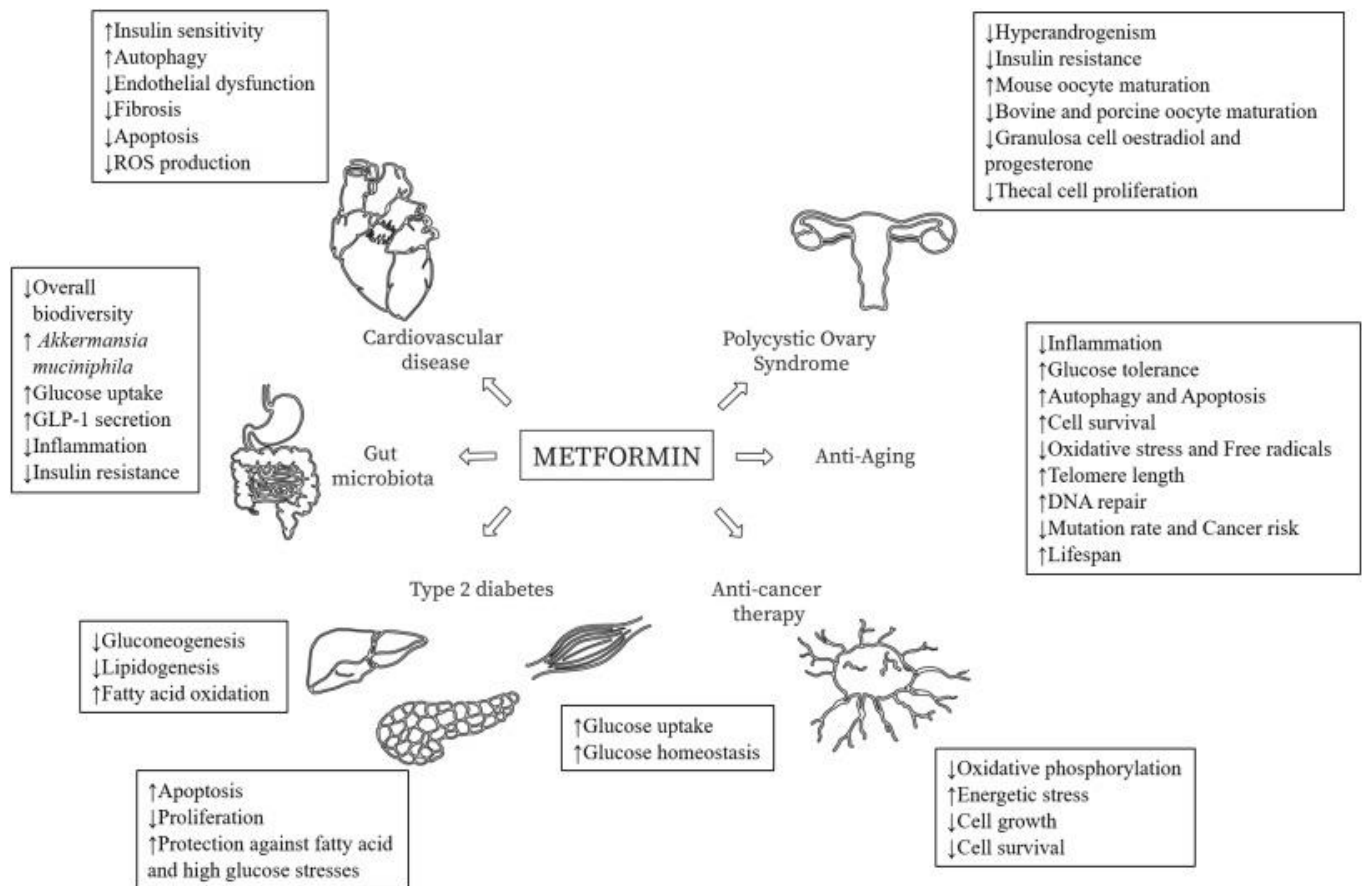
#### **4.3 ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ**

Η μετφορμίνη ανακαλύφθηκε το 1922. Ανήκει στην κατηγορία των «διγουανιδίων» και η χρήση της σε ανθρώπους μελετήθηκε από το Γάλλο ιατρό Jean Sterne τη δεκαετία του 1950. Εισήχθη ως φάρμακο στη Γαλλία το 1957 και έλαβε έγκριση από τον FDA στις ΗΠΑ το 1995.

Η μετφορμίνη έχει μοριακή μάζα  $129.164 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Είναι ένα υδρόφιλο κατιόν με χαμηλή λιποδιαλυτότητα σε φυσιολογικό pH. Λόγω αυτών των φυσικοχημικών της ιδιοτήτων, η μετφορμίνη απαιτεί ενεργή μεταφορά διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών [17]. Η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα παρατηρείται περίπου 1-2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του φαρμάκου είναι περίπου 5 ώρες και αποβάλλεται μέσω νεφρικής απέκκρισης, σε ποσοστό περίπου 90%, σε διάστημα 12 ωρών από τη χορήγησή του [18].

Η μετφορμίνη βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία, ελαττώνει την ηπατική γλυκονεογένεση και προάγει την περιφερική πρόσληψη γλυκόζης [19], [20]. Μειώνει τα επίπεδα της ινσουλίνης ορού νηστείας και ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας από τη χρήση της είναι ελάχιστος, ενώ οδηγεί σε μια μέση μείωση του σωματικού βάρους της τάξεως του 5,8% [21]. Στη μελέτη UKPDS, προοπτική μελέτη-ορόσημο για το ΣΔ2, η χρήση της μετφορμίνης συσχετίστηκε με μειωμένη καρδιαγγειακή, αλλά και κάθε άλλης αιτίας θνησιμότητα, σε σύγκριση με τις σουλφονουλουρίες και την ινσουλίνη, παρά τα παρόμοια αποτελέσματα και των τριών φαρμάκων στο γλυκαιμικό έλεγχο [22], [23]. Η μετφορμίνη, συνεπώς, έχει καθιερωθεί ως το «gold standard» στη θεραπεία του ΣΔ2.

Σε μοριακό επίπεδο, αυτές οι δράσεις αποδίδονται στην ενεργοποίηση από τη μετφορμίνη της ηπατικής AMPK, ενός κύριου ρυθμιστή του κυτταρικού μεταβολισμού λιπιδίων και γλυκόζης. Η ενεργοποίηση της AMPK οδηγεί σε μείωση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και καταστολή των ενζύμων που σχετίζονται με τη λιπογένεση. Η ενεργοποίηση της AMPK στους σκελετικούς μύες οδηγεί σε αυξημένη περιφερική πρόσληψη γλυκόζης και αποθήκευση γλυκογόνου [23].



Εικόνα 4: Οι διάφορες δράσεις της μετφορμίνης στους ανθρώπινους ιστούς [24].

Οι πρώτες αναφορές σχετικά τη χρήση της μετφορμίνης κατά τη διάρκεια της κύησης προέρχονται από τη Νότια Αφρική στις αρχές της δεκαετίας του 1980, όπου το φάρμακο δόθηκε σε γυναίκες με προϋπάρχοντα μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη ή ΣΔΚ [25], [26]. Έκτοτε, υπήρξαν αρκετές έρευνες, καθώς και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, στις οποίες έγινε σύγκριση της χρήσης μετφορμίνης σε σχέση με την ινσουλίνη σε γυναίκες κατά την περίοδο της κύησης. Καταλήγουν στην παρατήρηση πως η μετφορμίνη δεν επιφέρει βραχυπρόθεσμα μητρικά, εμβρυικά και νεογνικά αρνητικά αποτελέσματα, ενώ μπορεί να μειώσει την πρόσληψη βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης, τον κίνδυνο εμφάνισης νεογνικής υπογλυκαιμίας

και τα ποσοστά των LGA εμβρύων. Ωστόσο, επειδή το φάρμακο διαπερνά ελεύθερα τον πλακουντιακό φραγμό, η χρήση του κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική έκθεση του εμβρύου σε αυτό. Η παραπάνω διαπίστωση οδηγεί σε ανησυχίες σχετικά με πιθανά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην υγεία των εκτεθειμένων απογόνων.

Προκειμένου να κατανοήσουμε καλύτερα τη χρήση της μετορμίνης στην κύηση, θα προσεγγίσουμε το φαινόμενο της αντίστασης στην ινσουλίνη κατά την κύηση και ειδικά στο ΣΔΚ. Ακολούθως, θα εξετάσουμε στοιχεία φαρμακοκινητικής και ασφάλειας της μετορμίνης κατά την κύηση. Στη συνέχεια, θα μελετήσουμε τα αποτελέσματα από τη χορήγηση της μετορμίνης σε διάφορες καταστάσεις υπεργλυκαιμίας και ινσουλινοαντίστασης κατά την κύηση, με έμφαση στο ΣΔΚ, το ΣΔ2, την παχυσαρκία και το PCOS. Τέλος, αφού αναφερθούμε στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες, θα εξετάσουμε τα διαθέσιμα δεδομένα από την παρακολούθηση απογόνων που εκτέθηκαν στη μετορμίνη κατά την ενδομήτριο ζωή.

## 5. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 5.1 ΣΚΟΠΟΣ

Αφού γίνει αναφορά στην ινσουλινοαντίσταση στη φυσιολογική κύηση αλλά και στο ΣΔΚ, καθώς και στο μηχανισμό δράση της μετφορμίνης, θα μελετηθούν τα διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση της μετφορμίνης στην κύηση. Ιδιαίτερη έμφαση θα δοθεί στη χρήση του φαρμάκου σε έγκυες με ΣΔΚ, ΣΔ2, PCOS, καθώς και παχύσαρκες μη διαβητικές έγκυες. Θα αναφερθούν, επίσης, οι επικαιροποιημένες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας κατά την κύηση, καθώς και η θέση της μετφορμίνης σε αυτές. Ακόμη, η ανασκόπηση θα εστιάσει στις πιθανές επιπτώσεις της ενδομήτριας έκθεσης στο φάρμακο στους απογόνους εγκύων που έλαβαν μετφορμίνη κατά την κύηση. Τέλος, θα συζητηθούν τα ανεπίλυτα ζητήματα και τα κενά που διαπιστώθηκαν στη βιβλιογραφία, σχετικά με τη χρήση της μετφορμίνης κατά την περίοδο αυτή, ώστε να καθοριστεί με σαφήνεια ο τρέχων ρόλος του φαρμάκου στην κύηση.

## 5.2 ΜΕΘΟΔΟΙ

➤ Τα **κριτήρια ένταξης** των άρθρων, τα οποία ήταν σχετικά με τη χρήση της μεταφορμίνης στην κύηση, ήταν τα εξής:

- Να είναι γραμμένα στην αγγλική γλώσσα ή μεταφρασμένα στην αγγλική από την αρχική τους έκδοση.
- Η έρευνα να έχει εκπονηθεί από επίσημους επιστημονικούς φορείς όπως ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO), ελληνικούς και διεθνείς κρατικούς φορείς όπως νοσηλευτικά και πανεπιστημιακά ιδρύματα και ερευνητικά κέντρα.
- Να περιλαμβάνονται στις βιβλιογραφικές βάσεις MEDLINE, PubMed, Embase και Google Scholar, Cochrane Library και να προέρχονται από παγκοσμίως αναγνωρισμένα ερευνητικά περιοδικά και ηλεκτρονικά βιβλία Επιστημών Υγείας, όπως: The Lancet, The New England Journal of Medicine (NEJM), Diabetes Care, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Diabetologia, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Diabetes Research and Clinical Practice, NICE, WHO, IDF.
- Οι χρονολογίες έκδοσής τους να περιλαμβάνονται, κατά το μεγαλύτερο μέρος, στην τελευταία δεκαετία.
- Να περιλαμβάνουν μελέτες με αρκετά μεγάλο αριθμό δείγματος ( $n \geq 20$ ) και τα αποτελέσματά τους να έχουν, κατά το δυνατόν, επανεξεταστεί, επικαιροποιηθεί και να επιβεβαιώνονται από παρόμοιες έρευνες, όπου αυτό είναι δυνατό.



➤ **Η στρατηγική αναζήτησης για τη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας**  
σχετικά με τη χρήση της μετφορμίνης στην κύηση ήταν:

- Αναζήτηση στις μηχανές αναζήτησης MEDLINE, PubMed, Embase και Google Scholar και Cochrane Library, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην τελευταία δεκαετία. Η αναζήτηση συμπεριλάμβανε διάφορους όρους (μετφορμίνη, κύηση, ανασκόπηση, RCT, σακχαρώδης διαβήτης, ΣΔΚ, ινσουλίνη, θεραπεία, PCOS, ΣΔ2, παχυσαρκία, υπογλυκαιμία, μακροσωμία, τερατογένεση, από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα, απόγονοι, ενδομήτρια έκθεση) στην αγγλική γλώσσα, καθώς και συνδυασμούς των όρων αυτών, ώστε να αναγνωριστούν και να εμφανιστούν άρθρα που θα “πλησίαζαν” όσο το δυνατό περισσότερο το θέμα της Έρευνας.

➤ **Αποτελέσματα βιβλιογραφικής Έρευνας:**

- Από την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε με στόχο την ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση της μετφορμίνης στην κύηση, προέκυψαν πάνω από 1000 άρθρα. Επικεντρώνοντας το ενδιαφέρον σε ημερομηνία έκδοσης εντός των τελευταίων δεκα ετών, προέκυψαν περίπου 715, εκ των οποίων τα 117 αφορούσαν σε κλινικές μελέτες και τα 214 σε ανασκοπήσεις. Από αυτά κρίθηκαν, ως επιλέξιμες πηγές, άρθρα με βάση τον τίτλο και τη διαθέσιμη περίληψη για την άντληση γενικών πληροφοριών. Ο πιο συνηθισμένος λόγος για τον αποκλεισμό ενός άρθρου από οποιαδήποτε περαιτέρω εξέταση ήταν η έλλειψη του συνδυασμού των αρχικών δεδομένων και η αδυναμία πρόσβασης στο πλήρες άρθρο.

➤ **Αξιοπιστία βιβλιογραφικής ανασκόπησης:**

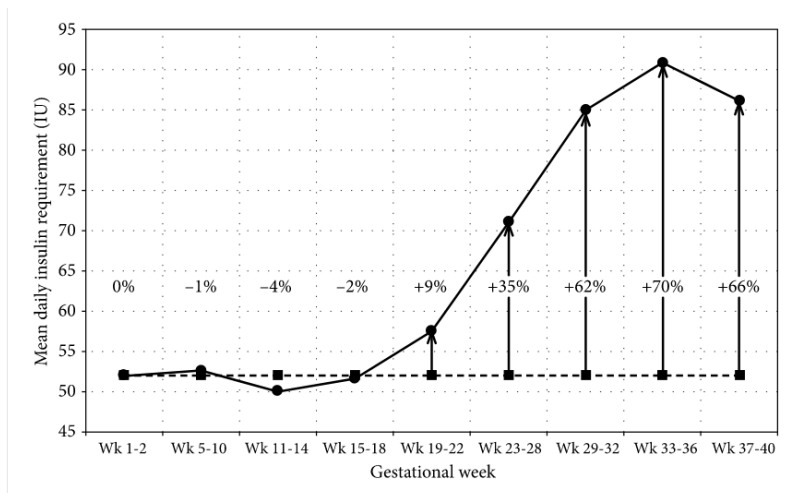
- Ο αριθμός των συμμετεχόντων στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, καθώς και ο αριθμός των εξεταζόμενων άρθρων είναι αρκετά μεγάλος, ώστε να θεωρηθεί ότι ο βασικός σκοπός της συγκεκριμένης ανασκόπησης, που είναι η εξέταση της χρήσης της μετορμίνης στην κύηση, απαντάται πλήρως.

## 5.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 5.3.1 ΑΝΤΙΣΤΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ουσιαστικά η μειωμένη βιολογική απάντηση σε δεδομένη δόση ινσουλίνης, είτε αυτή είναι ενδογενώς εκκρινόμενη, είτε είναι εξωγενώς χορηγούμενη, στους ιστούς «στόχους» (ήπαρ, μυς ή λιπώδη ιστό) [27]. Κατά τη διάρκεια της κύησης, αυτό αποσκοπεί στον περιορισμό της χρήσης της γλυκόζης από τη μητέρα και στον επαρκή εφοδιασμό του αναπτυσσόμενου εμβρύου, το οποίο χρησιμοποιεί τη γλυκόζη ως κυριότερη πηγή ενέργειας.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου κατά τη διάρκεια της κύησης και στο τελευταίο μισό της αυξάνει σημαντικά. Μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη έως 50-60%, ακόμα και σε γυναίκες με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, ιδιαίτερα όμως σε αυτές με ΣΔΚ και ΣΔ2 [28]. Αυτό, οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην παραγωγή ορμονών από τον πλακούντα [29]. Συνηγορητικό των ανωτέρω αποτελεί το γεγονός ότι και σε γυναίκες με ΣΔ1, οι ανάγκες σε ινσουλίνη αυξάνονται κατά μέσο όρο κατά 70% κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Εικόνα 5) [30]. Από την 11<sup>η</sup> εβδομάδα έως και την 16<sup>η</sup> εβδομάδα της κύησης, υπάρχει μικρή ελάττωση στις ανάγκες σε ινσουλίνη ως συνέπεια της βελτίωσης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Από την 20<sup>η</sup> εβδομάδα υπάρχει σημαντική αύξηση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη, ως αποτέλεσμα της αξιοσημείωτης μείωσης της ευαισθησίας σε αυτή, μέχρι την 33<sup>η</sup> εβδομάδα [30].



Εικόνα 5. Οι μέσες ημερήσιες ανάγκες σε ινσουλίνη σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Η διακεκομμένη γραμμή αντιπροσωπεύει τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη προ της κύησης και οι αριθμοί σε ποσοστά επί τοις εκατό υποδηλώνουν την αύξηση ή μείωση του ποσοστού σε σχέση με τα προ της κύησης επίπεδα [30].

**Σε γυναίκες με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, οι μεταβολές στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, που εμφανίζονται ως φυσιολογικό φαινόμενο κατά την κύηση, υπερνικούνται από την επαρκή αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης από τα παγκρεατικά β-κύτταρα, αλλά σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη, η ενδογενής έκκριση ινσουλίνης είναι ανεπαρκής κατά τη διάρκεια της κύησης [28].**

### 5.3.2 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΔΚ

Έχει εκτιμηθεί ότι ο ΣΔΚ ευθύνεται για τις περισσότερες (75-90%) περιπτώσεις υπεργλυκαιμίας που ανιχνεύονται για πρώτη φορά στην κύηση [31]. Δεδομένης της μεγάλης συχνότητας του ΣΔΚ επί του συνολικού ποσοστού των κυήσεων, έχει νόημα να γίνει ειδική μνεία στην οντότητα αυτή και να εξεταστούν οι ειδικοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που τον προκαλούν.

Ο όρος ΣΔΚ αναφέρεται για πρώτη φορά από τον O'Sullivan το 1982, σε μελέτη μακροπρόθεσμης παρατήρησης. Βασίστηκε στη διαπίστωση ότι οι γυναίκες με υπεργλυκαιμία κατά την κύηση είχαν σημαντικά αυξημένα ποσοστά εμφάνισης ΣΔ σε διάστημα 15 ετών μετά τον τοκετό.

**Ο ΣΔΚ είναι συνήθως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας των β-κυττάρων κατά την κύηση και χρόνιας αντίστασης στην ινσουλίνη.** Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι βλάβες αυτές υπάρχουν και πριν από την εγκυμοσύνη, είναι προοδευτικές και συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ μετά την κύηση [32]. Στην εμφάνιση του ΣΔΚ συμβάλλουν τα παρακάτω:

#### **Δυσλειτουργία των β- κυττάρων**

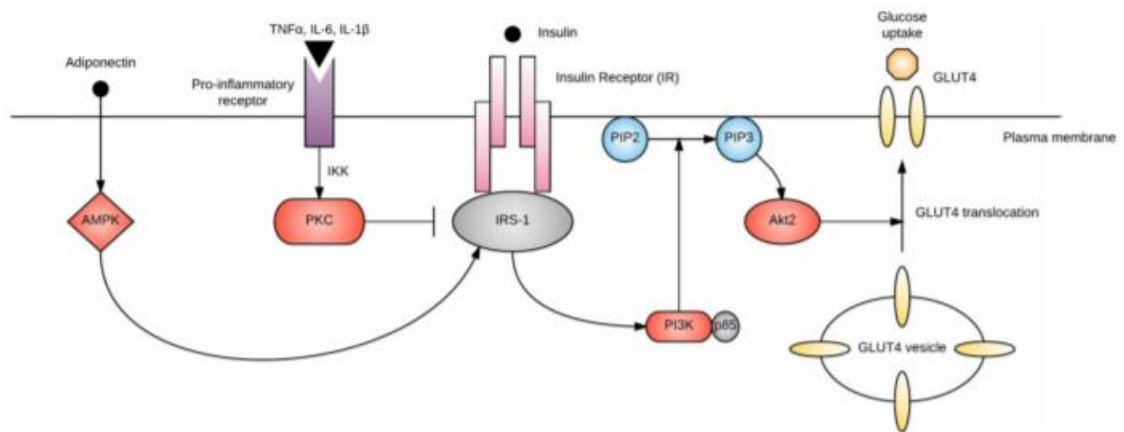
Οι ακριβείς μηχανισμοί πίσω από τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων είναι πολύπλοκοι. Πιστεύεται πως η δυσλειτουργία αυτή εμφανίζεται ως αποτέλεσμα της παρατεταμένης και υπερβολικής παραγωγής ινσουλίνης ως απάντηση σε χρόνια περίσσεια γλυκόζης [33]. Μικρές ανεπάρκειες στα β- κύτταρα μπορούν να συμβούν σε περιόδους μεταβολικού στρες, όπως κατά την κύηση [34].

Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων επιδεινώνεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη, που αποτελεί χαρακτηριστικό της κύησης, όπως περιεγράφηκε αναλυτικά προηγουμένως. Η μείωση της μεσολαβούμενης από την ινσουλίνη πρόσληψης γλυκόζης οδηγεί σε υπεργλυκαιμία και επιβαρύνει τα β-κύτταρα, τα οποία παράγουν επιπλέον ινσουλίνη ως απόκριση στο παραπάνω ερέθισμα. Η άμεση «βλαπτική» επίδραση της γλυκόζης στη λειτουργία των β-κυττάρων περιγράφεται στη βιβλιογραφία ως «γλυκοτοξικότητα» [35] και πιστεύεται ότι, με την πάροδο του χρόνου, οδηγεί στην απόπτωση των β-κυττάρων [63]. Ακόμα και η βραχυπρόθεσμη αλλά σημαντική μείωση της μάζας των β-κυττάρων φαίνεται πως «υπερφορτώνει» τα υπόλοιπα β-κύτταρα, οδηγώντας σε έντονη μείωση της διεγερόμενης από τη γλυκόζη έκκρισης ινσουλίνης και σε εξάντληση των αποθεμάτων των κοκκίων ινσουλίνης [36].

Έτσι, μόλις αρχίσει η διαταραχή της λειτουργίας των β-κυττάρων, δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος υπεργλυκαιμίας, αντίστασης στην ινσουλίνη, μείωσης του πληθυσμού των β-κυττάρων και περαιτέρω δυσλειτουργίας τους.

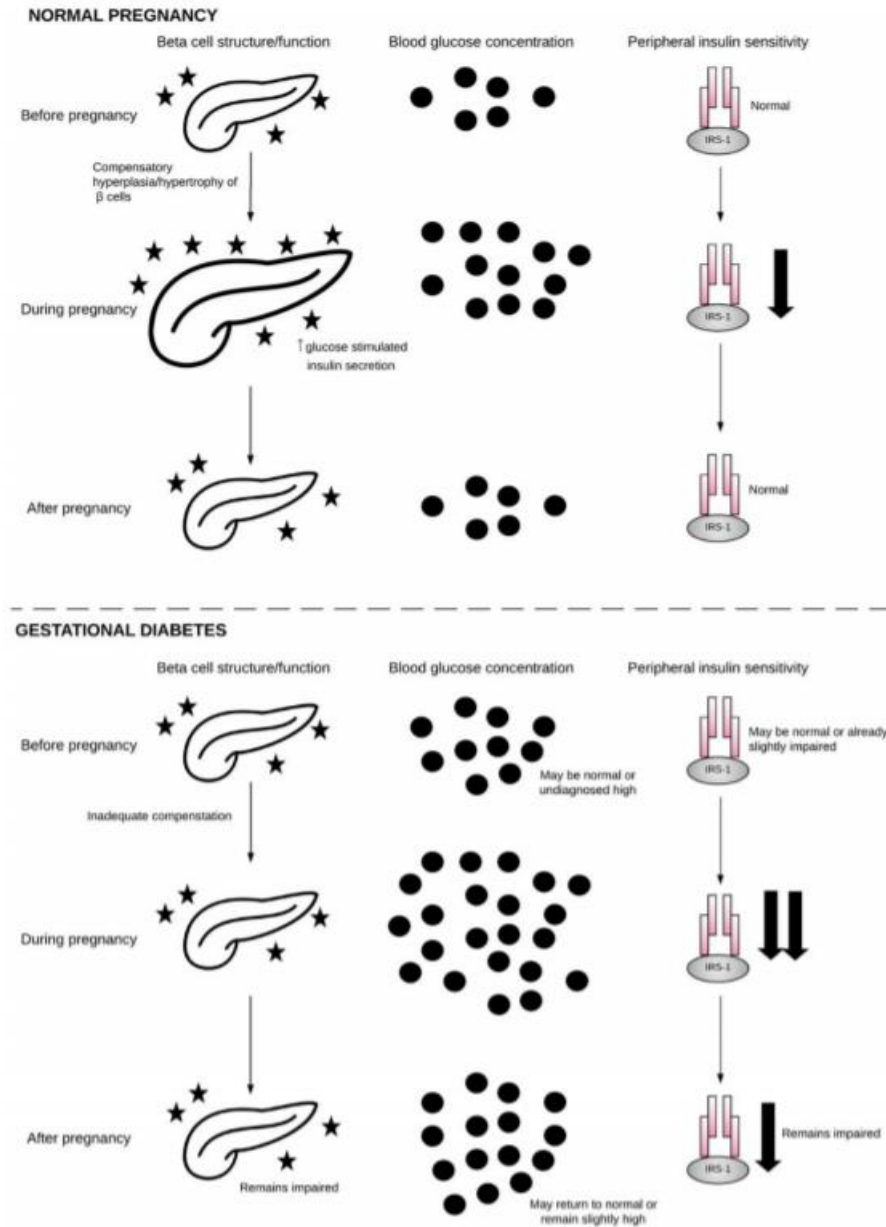
### **Χρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη**

Σε μοριακό επίπεδο, η αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζεται συνήθως ως μια μορφή «αποτυχίας» της σηματοδότησης της ινσουλίνης. Αυτή έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή εγκατάσταση στην κυτταρική μεμβράνη του μεταφορέα γλυκόζης **GLUT4**, που αποτελεί τον κύριο υπεύθυνο για τη μεταφορά της γλυκόζης στο κύτταρο ως ενέργειας (Εικόνα 6).



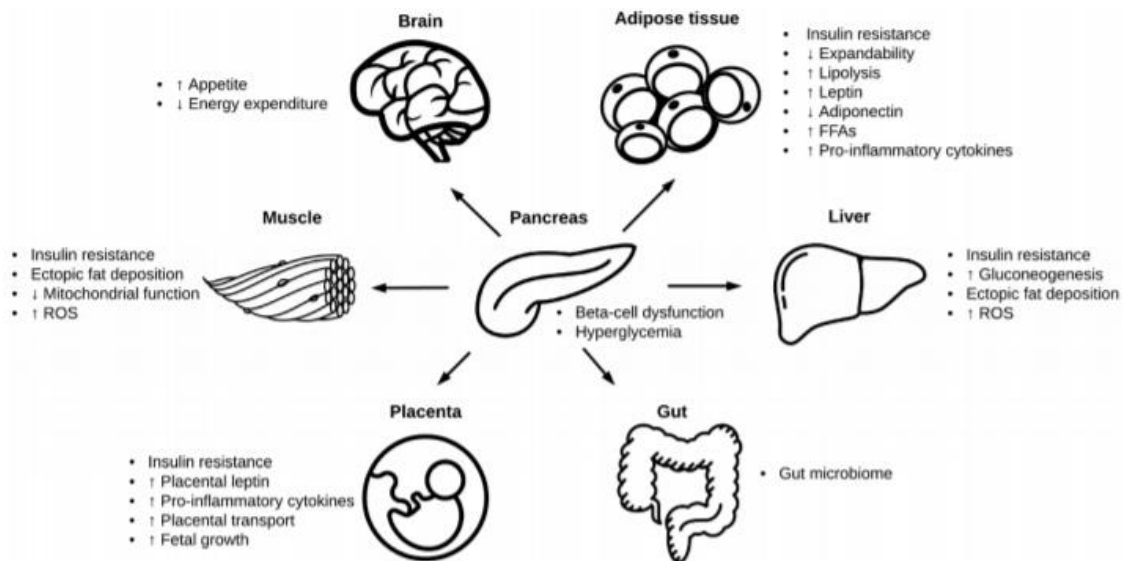
Εικόνα 6: Απλοποιημένο διάγραμμα σηματοδότησης της ινσουλίνης. Η σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της (IR) ενεργοποιεί το IRS-1. Η αδιπονεκτίνη προάγει την ενεργοποίηση του IRS-1 μέσω ενεργοποιημένης AMPK, ενώ οι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες ενεργοποιούν την PKC μέσω της κινάσης IκB (IKK), η οποία αναστέλλει το IRS-1. Το IRS-1 ενεργοποιεί την κινάση PI3K, η οποία φωσφορυλιώνει την PIP2 σε PIP3. Το PIP3 ενεργοποιεί το Akt2, το οποίο προωθεί τη μετατόπιση του GLUT4 και την πρόσληψη γλυκόζης από το κύτταρο. [37].

Φαίνεται πως ο ρυθμός της διεγερόμενης από ινσουλίνη πρόσληψης γλυκόζης μειώνεται κατά 54% στο ΣΔΚ σε σύγκριση με τη φυσιολογική εγκυμοσύνη [28]. Ενώ η επάρκεια του αριθμού υποδοχέων ινσουλίνης συνήθως δεν επηρεάζεται, η αυξημένη ή μειωμένη φωσφορυλίωση του υποδοχέα ινσουλίνης οδηγεί σε μείωση της σηματοδότησής της [38]. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται η σχέση μεταξύ της β-κυτταρικής δυσλειτουργίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και του ΣΔΚ (Εικόνα 7) [37].



Εικόνα 7. Η δομή και λειτουργία των  $\beta$ -κυττάρων, η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα και η ευαισθησία των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη πριν από την κύηση, κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής κύησης και σε κύηση με ΣΔΚ. [37].





Εικόνα 8. Παθοφυσιολογία ΣΔΚ [37].

### 5.3.3 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η μετφορμίνη είναι ένα υδρόφιλο και θετικά φορτισμένο φάρμακο και απαιτεί τη χρήση πρωτεϊνών-μεταφορέων για να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη [39]. Στον ιστό του πλακούντα εκφράζονται πολλοί τέτοιοι μεταφορείς και συνεπώς η μετφορμίνη διαπερνά ελεύθερα τον πλακούντα. Επίσης, η μεταφορά της φαίνεται να είναι αμφίδρομη και το φάρμακο δεν συγκρατείται από τον πλακούντα. Οι εμβρυϊκές συγκεντρώσεις της μετφορμίνης μπορούν να φθάσουν τουλάχιστον στο 50% αυτών της μητέρας.

**Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι σημαντικά αυξημένη (κατά 29%) κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης συγκριτικά με αυτή μετά τον τοκετό, και οφείλεται στην αυξημένη νεφρική πλασματική ροή και σπειραματική διήθηση**

**κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης** [40], [41]. Ως εκ τούτου, σε αυτό το χρονικό διάστημα, οι ασθενείς μπορεί να απαιτούν υψηλότερες δόσεις του φαρμάκου για επαρκή γλυκαιμική ρύθμιση. Οι δόσεις μετφορμίνης που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία γυναικών με ΣΔΚ κυμαίνονται από 500 έως 2500 mg ανά ημέρα, ενώ δεν έχει προσδιοριστεί η επίδραση των δόσεων που υπερβαίνουν τα 2500 mg ημερησίως στη μητρική, εμβρυϊκή και νεογνική ασφάλεια.

Εξετάζοντας κανείς το μηχανισμό δράσης της μετφορμίνης, καθώς και τις ειδικές της φαρμακοκινητικές ιδιότητες κατά την κύηση, γίνεται σαφές πως η λήψη της από την έγκυο οδηγεί σε συστηματική έκθεση το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Γίνεται λοιπόν εμφανής η **ανάγκη να προσδιοριστεί η ασφάλεια του φαρμάκου κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, που λαμβάνει χώρα η οργανογένεση, αλλά και κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο, ώστε να εξασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξη του εμβρύου** και αυτό θα προσπαθήσουμε να πετύχουμε στην ενότητα που ακολουθεί.

### 5.3.4 ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

#### ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟ 1<sup>ο</sup> ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Το πρώτο τρίμηνο της κύησης αποτελεί και την περίοδο της **οργανογένεσης** του εμβρύου. **Δεν έχει φανεί αιτιώδης σχέση μεταξύ του φαρμάκου και της εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών κατά το πρώτο τρίμηνο, ούτε και αυξημένων περιγεννητικών επιπλοκών σχετιζόμενων με τη χρήση του, σε σύγκριση με την ινσουλίνη [42].** Είναι, όμως, σημαντικό, ειδικά κατά το τρίμηνο αυτό να καθοριστεί εάν η μετφορμίνη έχει οποιοδήποτε είδους τερατογόνο ή άλλη επιβλαβή δράση στο έμβρυο.

Ο κύριος μηχανισμός δράσης της μετφορμίνης περιλαμβάνει, όπως αναφέρθηκε πιο πριν, την ενίσχυση της ενεργοποίησης της AMPK [39]. Έχει αποδειχθεί ότι **η μητρική υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό στρες στο έμβρυο και διεγείρει την AMPK, και πως αυτή η διαδικασία μπορεί να ευθύνεται για τα δυσμενή προς το έμβρυο αποτελέσματα του μητρικού διαβήτη.**

Η παραπάνω παρατήρηση προκαλεί ανησυχία για το αν η διέγερση από τη μετφορμίνη της δραστηριότητας της ανθρώπινης AMPK , θα μπορούσε να εξουδετερώσει τα ευεργετικά αποτελέσματα που επιτυγχάνει η μείωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα της μητέρας. Συνεπώς, **επειδή η μετφορμίνη αυξάνει την ενεργοποίηση της AMPK, οι επιδράσεις της στους απογόνους θα πρέπει να αξιολογούνται.**

Τα μέχρι στιγμής δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους είναι καθησυχαστικά. Η έκθεση στη μετφορμίνη **δεν έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσπλασιών.** Η εμπειρία από την έκθεση του εμβρύου στη μετφορμίνη είναι **εκτεταμένη, εξαιτίας της χρήσης του φαρμάκου σε γυναίκες με PCOS κατά την**

**προ της σύλληψης περίοδο και τη συνέχιση του κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης.**

Η ασφάλεια της μετορφίνης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης αναδείχθηκε το 2006 σε μετα-ανάλυση 8 μικρών αναδρομικών και προοπτικών μελετών. Σε αυτή, με βάση τα -περιορισμένα κατά τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο- διαθέσιμα δεδομένα, **δεν αναδείχθηκε αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης μειζόνων δυσπλασιών από τη χρήση της** μετορφίνης σε έγκυες κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Αντίθετα, ο «δείκτης δυσπλασίας», με τιμή 1,7% ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα μετορφίνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (η τιμή του δείκτη σε αυτήν ήταν 7,2%) [43].

Πιο πρόσφατα, σε μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 351 γυναίκες με PCOS, **δεν φάνηκε αύξηση των συγγενών ανωμαλιών**, σχετιζόμενη με τη χρήση μετορφίνης από τις εγκύους κατά την κύηση, ωστόσο το δείγμα των συμμετεχουσών ήταν μικρό [44].

**Η μετορφίνη έχει επίσης μελετηθεί εκτενώς σε γυναίκες με PCOS, στο πλαίσιο ελέγχου των ποσοστών αποβολών και επίτευξης της κύησης.** Τα περισσότερα δεδομένα δείχνουν ουδέτερη σχέση του φαρμάκου με τα ποσοστά αποβολών, ενώ πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνει πως η θεραπεία με μετορφίνη σε γυναίκες με PCOS κατά την κύηση **μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αποβολών και πρόωρου τοκετού, χωρίς σοβαρές παρενέργειες** [45].

Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων (n= 1.892.482 γεννήσεις στην Ευρώπη μεταξύ του 2006 και του 2013) δεν βρέθηκαν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου όλων των μη γενετικών συγγενών ανωμαλιών μετά από έκθεση στη μετορφίνη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Τα ευρήματα είναι καθησυχαστικά για την αυξανόμενη χρήση μετορφίνης

κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης [46], [47]. Μένει, λοιπόν, να εξεταστεί εάν το φάρμακο επηρεάζει την εμβρυϊκή ανάπτυξη, που λαμβάνει χώρα στα επόμενα τρίμηνα της κύησης, καθώς και την εμφάνιση επιπλοκών στη μητέρα, το εκτεθειμένο έμβρυο και το νεογνό κατά την περιγεννητική περίοδο. Το θέμα αυτό εξετάζεται στην αμέσως επόμενη ενότητα.

## **ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΟ 2<sup>ο</sup> ΚΑΙ 3<sup>ο</sup> ΤΡΙΜΗΝΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**

Η μετφορμίνη, θεωρητικά, βάσει του μηχανισμού δράσης της, θα μπορούσε να προκαλέσει αυξημένη ινσουλινοευαισθησία στο έμβρυο, μείωση της παραγωγής ινσουλίνης και δυνητικά περιορισμό της ανάπτυξης του. Ο πιθανός κίνδυνος για το έμβρυο μπορεί να εξαρτάται από την ποσότητα του φαρμάκου που μεταφέρεται, μέσω του πλακούντα, από τη μητέρα, στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.

**Συστηματικές ανασκοπήσεις έδειξαν απουσία σημαντικών αρνητικών επιπτώσεων στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης [48], [49]. Τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης, ανοιχτής μελέτης που περιλάμβανε 751 γυναίκες με ΣΔΚ έδειξαν ότι αυτές που έλαβαν μετφορμίνη ή / και ινσουλίνη σε αυτή την περίοδο της κύησης, πέτυχαν παρόμοιο γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ το φάρμακο δεν φάνηκε να έχει ουσιαστική συσχέτιση με περισσότερες περιγεννητικές επιπλοκές, συγκρινόμενο με την ινσουλίνη [48].**

Τέλος, σε άλλες μελέτες, οι γυναίκες που έλαβαν μετφορμίνη εμφάνισαν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (για παράδειγμα: σοβαρή υπογλυκαιμία, αύξηση βάρους και ανάπτυξη υπερτασικής νόσου της κύησης [50], [51]).

Με βάση τα ανωτέρω δεδομένα και ενώ υπάρχουν σημαντικές θεωρητικές ανησυχίες, η χρήση του φαρμάκου είναι ασφαλής στα πρώιμα και τα όψιμα στάδια της κύησης, χωρίς σοβαρές ενδείξεις αύξησης αποβολών, συγγενών ανωμαλιών, διαταραχών της εμβρυϊκής ανάπτυξης ή περιγεννητικών επιπλοκών σχετιζόμενων με τη χρήση του.

Την παρούσα χρονική στιγμή, η μετφορμίνη:

- παραμένει φάρμακο κατηγορίας Β κατά την κύηση σύμφωνα με τον **EMA** ενώ
- κατά τον **FDA** ανήκει στην κατηγορία “**Not Assigned**” (Δεν έχει καταχωρηθεί).

Ο οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ έχει τροποποιήσει τον κανόνα επισήμανσης για φάρμακα συνταγογραφούμενα στην εγκυμοσύνη και απαιτεί επισήμανση, που να περιλαμβάνει την περίληψη κινδύνου, την αναφορά των δεδομένων που υποστηρίζουν τη χρήση τους, καθώς και άλλες σχετικές πληροφορίες, που να βοηθούν τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης στη λήψη αποφάσεις σχετικά με τη συνταγογράφηση φαρμάκων, αλλά και τη συμβουλευτική των γυναικών σχετικά με τη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Μετά την αναφορά στα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της μετφορμίνης στην κύηση, μένει να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου κατά το διάστημα αυτό, που όπως περιγράφηκε αναλυτικά, αποτελεί περίοδο ιδιαίτερα αυξημένης ινσουλινοαντίστασης. Το θέμα αυτό διερευνάται στις παραγράφους που ακολουθούν.

### 5.3.5 Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΕΓΚΥΕΣ ΜΕ ΣΔΚ

Η αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης στο ΣΔΚ αναδείχθηκε σε μια μελέτη-«ορόσημο», τη **μελέτη “MiG”**. Επρόκειτο για μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη σε 10 μαιευτήρια της Αυστραλίας και της Νέας Ζηλανδίας, η οποία επηρέασε καθοριστικά τον τρόπο διαχείρισης των γυναικών με ΣΔΚ σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένου και του Ηνωμένου Βασιλείου. Στη μελέτη αυτή, 751 γυναίκες με ΣΔΚ και με μονήρη κύηση μεταξύ 20<sup>ης</sup> και 33<sup>ης</sup> εβδομάδας, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε θεραπεία με μετφορμίνη (και συμπληρωματική ινσουλίνη, εάν δεν υπήρχε επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων με μονοθεραπεία με μετφορμίνη) είτε σε μονοθεραπεία με ινσουλίνη. **Ως πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο της μελέτης ορίστηκε η εμφάνιση νεογνικής υπογλυκαιμίας, αναπνευστικής δυσχέρειας, ανάγκης για φωτοθεραπεία, τραυματισμού κατά τον τοκετό, Apgar-score στα 5 λεπτά <7, ή προωρότητας (γέννησης προ της 37<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης).** Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι **δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.** Παρόλα αυτά, η εμφάνιση **σοβαρής υπογλυκαιμίας (<1,6 mmol/L) ήταν λιγότερο συχνή στην ομάδα της μετφορμίνης.** Επίσης, η ομάδα αυτή εμφάνισε **μεγαλύτερα ποσοστά πρόωρου τοκετού.** Σε μετέπειτα ανάλυση, όμως, η διερεύνηση της ένδειξης του πρόωρου τοκετού, έδειξε πως η συχνότητα των ιατρογενών πρόωρων τοκετών ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες, ενώ στην ομάδα της μετφορμίνης υπήρχε τάση «αυθόρμητου» πρόωρου τοκετού (αυθόρμητη έναρξη ωδίνων ή πρόωρη ρήξη υμένων). Οι συγγραφείς θεωρούν πως τα ανωτέρω ευρήματα μπορεί να οφείλονται είτε σε τυχαίο γεγονός είτε σε μη ακόμα αναγνωρισμένη ή τεκμηριωμένη επίδραση της μετφορμίνης στη διαδικασία του τοκετού. Επίσης, τα αυξημένα ποσοστά προωρότητας δεν φάνηκε να συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά άλλων επιλοκών. Ως προς τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία,

συμπεριλαμβανομένων του **βάρους γέννησης των νεογνών και των ποσοστών LGA (> 90% percentile)** τα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων ήταν επίσης παρόμοια. Οι γυναίκες στην ομάδα της μετφορμίνης εμφάνισαν μικρότερη αύξηση βάρους μεταξύ της στιγμής ένταξης στη μελέτη και της μέτρησης κατά την 36η εβδομάδα της κύησης σε σχέση με αυτές στην ομάδα της ινσουλίνης και μεγαλύτερη απώλεια βάρους μεταξύ της χρονικής στιγμής ένταξης στη μελέτη και της επίσκεψης μετά τον τοκετό. Όσον αφορά στην ανοχή της αγωγής, το 76,6% της ομάδα της μετφορμίνης δήλωσαν ότι θα επέλεγαν ξανά το φάρμακο σε επόμενη κύηση, ενώ το 27,2% των γυναικών της ομάδας της ινσουλίνης θα επέλεγε ινσουλίνη σε πιθανή ανάγκη λήψης θεραπείας σε επόμενη κύηση. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές σε επίπεδο ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των ομάδων θεραπείας, είτε στις γυναίκες, είτε στα νεογνά και καμία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενη με τη θεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα οδήγησαν σε μείωση της δόσης το 8,8% της ομάδας της μετφορμίνης, ενώ μόνο το 1,9% σταμάτησε τελείως την αγωγή. **Από τις γυναίκες στην ομάδα της μετφορμίνης, το 46,3% χρειάστηκε συμπληρωματική ινσουλίνη, αναδεικνύοντας ένα υψηλό ποσοστό αποτυχίας του φαρμάκου στην επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων κατά την κύηση. Ανάλυση των χαρακτηριστικών των γυναικών αυτής της υποομάδας έδειξε ότι αυτές οι γυναίκες ήταν παχύσαρκες και με υψηλότερη FPG αναφοράς.** Παρότι η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για να μελετήσει αποτελέσματα της συνδυασμένης θεραπείας μετφορμίνης και ινσουλίνης, η συχνότητα των νεογνικών επιπλοκών σε αυτή την υποομάδα δεν διαφέρει σημαντικά από αυτές στην υποομάδα της μονοθεραπείας με μετφορμίνη. Επιπλέον, οι γυναίκες που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία εμφάνισαν μικρότερες ανάγκες σε ινσουλίνη. Τέλος, οι γυναίκες αυτές



εμφάνισαν μικρότερη πρόσληψη σωματικού βάρους σε σχέση με αυτές που έλαβαν μονοθεραπεία με ινσουλίνη [48].

Έκτοτε και μετά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης, αρκετές μελέτες, καθώς και μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, την τελευταία δεκαετία, συνέκριναν νεογνικές και μητρικές εκβάσεις σε γυναίκες με ΣΔΚ, κυρίως στο 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης, που έλαβαν αγωγή με ινσουλίνη ή μετφορμίνη.

- Σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, γυναίκες με ΣΔΚ και ηλικία κύησης μεταξύ 20 και 34 εβδομάδων, οι οποίες δεν κατάφεραν να πετύχουν γλυκαιμικό έλεγχο με διαιτητική αγωγή, έλαβαν είτε μετφορμίνη (n=80) είτε ινσουλίνη (n=80). Τα πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν ο γλυκαιμικός έλεγχος της μητέρας και το βάρος γέννησης του νεογνού, και τα δευτερογενή ήταν διάφορες νεογνικές και μαιευτικές επιπλοκές. Οι δύο ομάδες ήταν συγκρίσιμες όσον αφορά τα βασικά χαρακτηριστικά των μητέρων, με παρόμοιες μέσες τιμές FBG (P = 0,68) και PPG (P = 0,87) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. **Τα νεογνά της ομάδας της μετφορμίνης εμφάνισαν μικρότερα ποσοστά μακροσωμίας σε σχέση με αυτά της ομάδας της ινσουλίνης (RR: 0,5, 95% CI: 0,3-0,9, P = 0,012). Η αύξηση του σωματικού βάρους των μητέρων ήταν επίσης μικρότερη στην ομάδα της μετφορμίνης (P <0,001). Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια αποτελέσματα σε επίπεδο νεογνικών και μαιευτικών επιπλοκών (P > 0,05). Στην ομάδα της μετφορμίνης το 14% των γυναικών χρειάστηκε συμπληρωματική ινσουλίνη για την επίτευξη ευγλυκαιμίας. [52].**

- Σε τυχαioποιημένη μελέτη σε γυναίκες με ΣΔΚ, που δεν κατάφεραν να επιτύχουν γλυκαιμικό έλεγχο με διαιτητική αγωγή και άσκηση, έγινε σύγκριση διαφόρων εκβάσεων μετά από τη χορήγηση μετφορμίνης (n=47) ή ινσουλίνης (n=47). Τα μέσα επίπεδα γλυκόζης προ θεραπείας δεν παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Μετά την έναρξη της θεραπείας, παρατηρήθηκαν **χαμηλότερα μέσα επίπεδα γλυκόζης στην ομάδα της μετφορμίνης (p=0.020), κυρίως λόγω χαμηλότερων επιπέδων PPG (p=0.042).** Οι γυναίκες που έλαβαν μετφορμίνη εμφάνισαν **μικρότερη αύξηση βάρους (p=0.002)** και στα νεογνά τους παρατηρήθηκε χαμηλότερη συχνότητα υπογλυκαιμίας (p=0.032). Τέλος, η **μετφορμίνη φάνηκε να παρέχει ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο στη μητέρα,** με χαμηλότερα μέσα επίπεδα γλυκόζης καθ 'όλη τη διάρκεια της ημέρας [53].
- Οι Tertti et al διεξήγαγαν με σχεδιασμό «μη κατωτερότητας» μια τυχαioποιημένη κλινική μελέτη που συνέκρινε τη μετφορμίνη με την ινσουλίνη στη θεραπεία 217 ασθενών με ΣΔΚ, μεταξύ της 22<sup>ης</sup> και 34<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης. Κύριο πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν το βάρος γέννησης των νεογνών τους. **Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στο μέσο βάρος γέννησης των νεογνών μεταξύ των ομάδων μετφορμίνης και ινσουλίνης, ούτε σημαντικές διαφορές στα λοιπά νεογνικά ή στα μητρικά αποτελέσματα που μελετήθηκαν.** Το 20.9% των ασθενών στην ομάδα της μετφορμίνης χρειάστηκαν επιπλέον ινσουλίνη και οι ερευνητές κατέληξαν πως η θεραπεία με μετφορμίνη, σε σύγκριση με την ινσουλίνη, είναι αποτελεσματική και ασφαλής επιλογή για ασθενείς με ΣΔΚ [54].
- Σε αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, στην οποία n=45 γυναίκες με ΣΔΚ έλαβαν μετφορμίνη, n=45 έλαβαν ινσουλίνη και n=83 δεν έλαβαν

φαρμακολογική θεραπεία, μετά από προσαρμογή για το ΔΜΣ προ της κύησης και για την ηλικία, δεν υπήρξαν διαφορές μεταξύ της ομάδας που έλαβε μετφορμίνη και των άλλων δύο ομάδων όσον αφορά τα εξής αποτελέσματα: ολική αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά τη διάγνωση του ΣΔΚ, υπέρτασης προκαλούμενης από την κύηση και προεκλαμψίας. Στην 2h-OGTT, οι τιμές γλυκόζης ήταν ελαφρώς αλλά σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα ινσουλίνης σε σχέση με αυτές στην ομάδα της μετφορμίνης ( $p < 0,003$ ). Το 18% των μητέρων που έλαβαν θεραπεία με μετφορμίνη χρειάστηκαν συμπληρωματική θεραπεία με ινσουλίνη. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ της ομάδας που έλαβε μετφορμίνη και των άλλων δύο σε σχέση με το μέσο βάρος γέννησης, τα ποσοστά μακροσωμίας ή την εβδομάδας κύησης κατά την ημερομηνία του τοκετού. Η επίπτωση της νεογνικής υπογλυκαιμίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα ινσουλίνης απ' ό τι στην ομάδα της μετφορμίνης ( $p = 0,03$ ). Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων σε άλλα νεογνικά αποτελέσματα (SGA, Apgar Score, pH ομφαλικής αρτηρίας ή περίσσεια βάσης κ.λπ.). Αυτά τα αναδρομικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η μετφορμίνη είναι αποτελεσματική στον έλεγχο του ΣΔΚ και δεν συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο επιπλοκών της μητέρας ή των νεογνών σε σύγκριση με την ινσουλίνη [55].

- Σε ανοιχτή προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε 100 γυναίκες με ΣΔΚ που δεν πέτυχαν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο με δίαιτα, οι μισές τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με ινσουλίνη ( $n = 50$ ) και οι άλλες μισές σε από του στόματος μετφορμίνη ( $n = 50$ ). Τα βασικά καταληκτικά σημεία που εξετάστηκαν ήταν η εμφάνιση LGA εμβρύων και νεογνικής νοσηρότητας. Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην επίπτωση LGA (8,5 έναντι

10,0%,  $P = 0,97$ ), στο μέσο βάρος γέννησης, το μέσου pH της ομφαλικής αρτηρίας ή τη νεογνική νοσηρότητα, μεταξύ των δύο ομάδων. Αξίζει να αναφερθεί πως υπήρξε τάση υψηλότερων ποσοστών καισαρικής τομής στην ομάδα της μετφορμίνης, σε σχέση με την ομάδα της ινσουλίνης (RR 1,9, 95% CI 0,99-3,71,  $P:0.047$ ). Η μετφορμίνη φάνηκε να είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της μακροσωμίας του εμβρύου, ειδικά σε νορμοβαρείς ή ηπίως υπέρβαρες γυναίκες με ΣΔΚ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης και σε αυτές με ήπια μορφή ΣΔΚ. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις, με πρώιμη διάγνωση, υπεργλυκαιμία νηστείας και συνύπαρξη σημαντικού βαθμού παχυσαρκίας, η ταχεία έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη φάνηκε να είναι η βέλτιστη επιλογή [56].

- Σε προοπτική ανάλυση δεδομένων από μελέτη 1269 γυναικών με ΣΔΚ, από τις οποίες  $n=371$  εφάρμοσαν ως θεραπεία υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις,  $n=399$  έλαβαν ινσουλίνη και  $n=465$  μετφορμίνη (εκ των οποίων οι 249 μόνο μετφορμίνη και οι 216 μετφορμίνη και ινσουλίνη), η χρήση της μετφορμίνης συνδυάστηκε με λιγότερες ανεπιθύμητες εκβάσεις σε σύγκριση με την ινσουλίνη, αν και σε αυτό μπορεί να συνέβαλλαν και οι διαφορές στα βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Οι ερευνητές παρατήρησαν πως στην ομάδα της μετφορμίνης, υπήρχαν λιγότερα ποσοστά πρόωρων τοκετών και βελτιωμένα νεογνικά αποτελέσματα [57].
- Σε μελέτη παρατήρησης ασθενών-μαρτύρων, 100 γυναίκες με ΣΔΚ έλαβαν αποκλειστικά θεραπεία με μετφορμίνη με εναρκτήριο δόση 500 mg δύο φορές ημερησίως αρχικά, έναντι 100 με ΣΔΚ, που έλαβαν αποκλειστικά ινσουλίνη. Και

στις δύο ομάδες, οι μητέρες είχαν παρόμοιους βασικούς παράγοντες κινδύνου, ενώ είχαν γίνει οι απαραίτητες προσαρμογές σχετικά με την ηλικία και την εθνικότητα. Οι συχνότητες της υπέρτασης της κύησης, της προεκλαμψίας, της ανάγκης πρόκλησης τοκετού και του ποσοστού καισαρικών τομών ήταν παρόμοιες, ενώ, όπως και στη μελέτη "MiG", η αύξηση του σωματικού βάρους της μητέρας από την εγγραφή στη μελέτη μέχρι και το τέλος της, ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα της μετφορμίνης. Στην ομάδα της θεραπείας με μετφορμίνη παρατηρήθηκε μικρότερη συχνότητα εμφάνισης πρόωρου τοκετού, νεογνικού ίκτερου και εισαγωγών σε MEN νεογνών, καθώς και συνολικά μικρότερα ποσοστά νεογνικής νοσηρότητας, σε σύγκριση με την ομάδα της ινσουλίνης. Τέλος, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην επίπτωση της μακροσωμίας μεταξύ των δύο ομάδων γυναικών [58].

- Σε άλλη μελέτη ασθενών μαρτύρων, n=324 γυναίκες με ΣΔΚ έλαβαν μετφορμίνη και 175 γυναίκες ακολούθησαν μόνο διαιτητικά μέτρα. Μετά από κατάλληλη προσαρμογή σχετικά με την ηλικία και την εθνικότητα και παρά την εντονότερη "baseline" διαταραχή ανοχής γλυκόζης, και επομένως τον αυξημένο συγκριτικά μητρικό κίνδυνο στην ομάδα της μετφορμίνης, τα ποσοστά των LGA και SGA εμβρύων στην ομάδα αυτή ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με αυτά που παρατηρήθηκαν στους απογόνους των γυναικών που ακολούθησαν μόνο διατροφικές παρεμβάσεις (12,7% έναντι 20%, με  $p < 0,05$  για τα LGA, 7,7% έναντι 14,3%, με  $p < 0,05$  για τα SGA) [59].
- Επικαιροποιημένη μετα-ανάλυση του 2015 επιβεβαίωσε ότι η χρήση της μετφορμίνης σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά νεογνικής υπογλυκαιμίας και εισαγωγών σε MEN νεογνών σε σχέση με την ινσουλίνη, παρέχοντας μετρήσιμη μείωση στο κόστος υγειονομικής περίθαλψης [60].

Παρά τις -σε μεγάλο βαθμό- σχετιζόμενες με τη μεθοδολογία διαφορές μεταξύ των παραπάνω μελετών και παρά τους περιορισμούς που αναπόφευκτα προκύπτουν κατά τη σύγκριση πληθυσμών με διαφορές στα βασικά τους χαρακτηριστικά, **βασικό συμπέρασμα της πλειοψηφίας αυτών των μελετών ήταν ότι η μετφορμίνη είναι ασφαλής, αποτελεσματική και καλώς ανεκτή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Παράλληλα, δεν παρατηρήθηκε αύξηση των συγγενών ανωμαλιών ή των επιβλαβών επιπτώσεων στην εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τη βραχυπρόθεσμη νεογνική υγεία. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα που προκύπτουν από την τρέχουσα βιβλιογραφία ως προς τα ποσοστά εμφάνισης προωρότητας, οδηγούν στο συμπέρασμα πως η πιθανότητα να επηρεάσει η μετφορμίνη την προωρότητα απαιτεί σαφώς περαιτέρω διερεύνηση.**

### **5.3.6 Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΠΑΧΥΣΑΡΚΕΣ ΜΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΕΓΚΥΕΣ**

Ο παγκόσμιος επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων αυξάνεται συνεχώς, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες [61], όπου σχεδόν το ήμισυ των γυναικών αρχίζουν την κύηση με BMI>25 kg/m<sup>2</sup>. **Η μητρική παχυσαρκία (ΔΜΣ>30 kg/m<sup>2</sup>) κατά την κύηση έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο δυσμενών βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων επιπτώσεων για τη μητέρα και το παιδί, όπως αποβολών, ΣΔΚ, [62] προεκλαμψίας [63], ανάγκης για καισαρική τομή, αιμορραγίας της**

μητέρας, αυξημένου χρόνου νοσηλείας μητέρας και νεογνού, νεογνικής θνησιμότητας [64] και θνησιγένειας [65], καθώς και αυξημένου βάρους γέννησης και λιπώδους μάζας του νεογνού [65], [66]. Επιπλέον, η μητρική παχυσαρκία φαίνεται να προδιαθέτει τους απογόνους σε εμφάνιση παχυσαρκίας σε μεγαλύτερη ηλικία, ιδίως αυτούς με αυξημένο βάρος γέννησης, ενώ παράλληλα οδηγεί τους απογόνους σε αυξημένη -κάθε αιτίου- θνησιμότητα κατά την ενήλικη ζωή [67]. Ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο η μητρική παχυσαρκία οδηγεί σε αυξημένο βάρος γέννησης νεογνού φαίνεται να περιλαμβάνει την ινσουλινοαντίσταση και την υπεργλυκαιμία [68] που χαρακτηρίζουν τις μητέρες αυτές, με την τελευταία να επιβεβαιώνεται και από την καθοριστική μελέτη HAPO [8] αλλά και άλλες [69], οι οποίες έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ υψηλών τιμών γλυκόζης αίματος της μητέρας κατά την κύηση και εμφάνισης μακροσωμικών απογόνων.

Η χορήγηση του φαρμάκου κατά την κύηση οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους από τις εγκύους [48]. Με βάση αυτά τα δεδομένα, διανεργήθηκαν δύο κλινικές μελέτες, η EMPOWaR και η MOP. Στις μελέτες αυτές εξετάστηκαν τα αποτελέσματα από τη χορήγηση μετορμίνης (ή εικονικού φαρμάκου) κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης σε παχύσαρκες μη διαβητικές εγκύους. Ως **πρωτογενές καταληκτικό σημείο εξέτασαν την επίδραση του φαρμάκου στην εμφάνιση αυξημένου βάρους γέννησης των νεογνών, κάτι που στο μέλλον θα μπορούσε να επηρεάσει την εμφάνιση παχυσαρκίας ή μεταβολικού συνδρόμου.** Καμία από τις δύο μελέτες δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της μετορμίνης στην εκατοστιαία **καμπύλη βάρους γέννησης**, ενώ και οι δύο έδειξαν συχνότερη εμφάνιση ανεπιθύμητων συμπτωμάτων του τύπου της διάρροιας ή εμέτου στις ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο. Όσον αφορά στα υπόλοιπα αποτελέσματα που εξετάστηκαν:

- Στη μελέτη **MOP**, στην ομάδα της μετορμίνης, οι έγκυες παρουσίασαν περιορισμένη πρόσληψη σωματικού βάρους, αλλά και μειωμένη επίπτωση προεκλαμψίας, και μάλιστα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Παράλληλα, ενδιαφέρον είχε και η παρατήρηση στατιστικά σημαντικής σχέσης μεταξύ της πρόσληψης βάρους και εμφάνισης προεκλαμψίας στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης [70]. Ως προς την εμφάνιση **ΣΔΚ**, η επίδραση της μετορμίνης ήταν ουδέτερη.
- Στη μελέτη **EMPOWaR** φάνηκαν, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, χαμηλότερες τιμές **IL-6** και **CRP** στην ομάδα της μετορμίνης [71]. Οι συγκεκριμένοι δείκτες φλεγμονής είναι υψηλότεροι σε παχύσαρκες, απ' ό,τι σε νορμοβαρείς εγκύους, και έχουν συσχετιστεί με ανεπιθύμητα αποτελέσματα κατά την κύηση, όπως πρόωρο τοκετό και εμφάνιση προεκλαμψίας [72], [73]. Επιπλέον, βρέθηκαν χαμηλότερες -αν και όχι σε βαθμό στατιστικά σημαντικό- τιμές ινσουλίνης και **FPG** στην ομάδα της μετορμίνης, σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, κατά τη μέτρηση στις 28 εβδομάδες. Ενδιαφέρον, όμως, προκαλεί το γεγονός ότι δεν υπήρξε καμία ένδειξη κλινικά ή στατιστικά σημαντικής επίδρασης της μετορμίνης στην **FPG** ή τη **2h-PPG** (μετά από φόρτιση με 75 gr από του στόματος γλυκόζη) ή στην ινσουλίνη νηστείας στις 36 εβδομάδες κύησης. Η διαπίστωση της «έλλειψης αποτελεσματικότητας» της μετορμίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο στις 36 εβδομάδες αρχικά προκαλεί έκπληξη, αλλά ίσως μέσα από αυτή να αναδεικνύονται πιθανές μεταβολές στην ομοιόσταση



γλυκόζης καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, ειδικά σε παχύσαρκες γυναίκες.

Στην EMPOWaR, σε αντίθεση με τη MOP, η πρόσληψη σωματικού βάρους από τις εγκύους και η εμφάνιση προεκλαμψίας δεν φάνηκε να επηρεάζονται από τη λήψη της μετφορμίνης. Οι ίδιοι οι ερευνητές της MOP θεωρούν πως αυτό θα μπορούσε να οφείλεται σε μικρότερη συμμόρφωση των γυναικών της EMPOWaR στη λήψη επαρκούς δόσης μετφορμίνης. Στη MOP το 66% των γυναικών στην ομάδα της μετφορμίνης έλαβε τη δόση των 2,5 g τουλάχιστον για το 50% των ημερών μεταξύ της τυχαιοποίησης και του τοκετού. Αντίθετα, στην EMPOWaR, η λήψη 2,5 g μετφορμίνης έγινε μόνο για το 38% των ημερών μεταξύ της τυχαιοποίησης και του τοκετού, ενώ το ποσοστό των γυναικών που έλαβαν τη συγκεκριμένη δόση δεν προσδιορίστηκε. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως περαιτέρω διαφορές μεταξύ των δύο μελετών αποτελούσαν: ο διαφορετικός ΔΜΣ των γυναικών που συμμετείχαν στην καθεμία, οι διαφορετικές εθνικές ομάδες που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε μελέτη, η διαφορετική μέγιστη δόση μετφορμίνης και ο διαφορετικός αριθμός κέντρων που συμμετείχαν σε κάθε μια, κάτι που επηρέασε το βαθμό εποπτείας.

Εξετάζοντας τα δεδομένα και από τις δύο μελέτες, γίνεται αντιληπτό ότι και άλλοι παράγοντες, εκτός από την υπεργλυκαιμία της μητέρας, είναι πιθανό να συνδέουν την παχυσαρκία της μητέρας με τη γέννηση μακροσωμικών απογόνων.

- Μια τρίτη, μεταγενέστερη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και ελεγχόμενη από εικονικό φάρμακο μελέτη (**GroW Trial**), συμπεριέλαβε όχι μόνο παχύσαρκες, αλλά και υπέρβαρες ( $\Delta\text{M}\Sigma > 25 \text{ kg/m}^2$ ) εγκύους μεταξύ της 10ης και της 20ής εβδομάδα κύησης. Οι γυναίκες αυτές έλαβαν είτε εικονικό φάρμακο είτε μετφορμίνη, μαζί με υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής. **Η χορήγηση της μετφορμίνης δεν επηρέασε ούτε το ποσοστό νεογνών με βάρος γέννησης >4000 gr (πρωτογενές καταληκτικό σημείο), ούτε τη συνολική αύξηση του βάρους των εγκύων, ούτε άλλες μητρικές ή νεογνικές εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένης και της εμφάνισης ΣΔΚ. Κατά τους ερευνητές, η χορήγησή της μετφορμίνης σε γυναίκες με τα παραπάνω χαρακτηριστικά δεν θα πρέπει να υποστηρίζεται κατά την κύηση [74].**

Από τα παραπάνω γίνεται εμφανής η **έλλειψη επίδρασης της μετφορμίνης σε βασικά νεογνικά ή μητρικά αποτελέσματα στον ανωτέρω πληθυσμό εγκύων γυναικών [75]**. Είναι πιθανόν πως οι παρεμβάσεις σε υπέρβαρες ή παχύσαρκες εγκύους, είτε με τη χορήγηση μετφορμίνης, είτε με υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και αλλαγές στον τρόπο ζωής, μπορεί να μην αρκούν, ενώ θα είχε νόημα να μελετηθεί ποιες υποομάδες αυτών των γυναικών θα μπορούσαν να ωφεληθούν από αντίστοιχες παρεμβάσεις πριν από τη σύλληψη ακόμα [76].

### 5.3.7 Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΚΥΗΣΗ ΕΠΙ ΠΡΟΥΨΑΡΧΟΝΤΟΣ ΣΔ2

Σύμφωνα με το WHO και την IADPSG, ο ΣΔ2 στην εγκυμοσύνη περιλαμβάνει γυναίκες με προϋπάρχοντα ΣΔ2 και γυναίκες που διαγνώστηκαν, συνήθως κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, με «Σακχαρώδη διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης (DIP)» ή «εμφανή διαβήτη» και στις οποίες η δυσανεξία στη γλυκόζη δεν επιλύεται στην περίοδο μετά τον τοκετό [77], [78].

Τα τελευταία χρόνια, με την αυξανόμενη επίπτωση του ΣΔ2, τη μείωση της ηλικίας εμφάνισης του αλλά και την συχνά παρατηρούμενη μεγαλύτερη ηλικία της μητέρας κατά την έναρξη της κύησης [79], ένας σημαντικός αριθμός εγκύων έχουν προϋπάρχοντα ΣΔ2 [80]. Το προφίλ αυτών, των συχνά παχύσαρκων, γυναικών, έχει συσχετιστεί με υψηλά ποσοστά εμβρυϊκών επιπλοκών και μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας.

Στη σύγχρονη κλινική πρακτική, οι γυναίκες με προϋπάρχοντα ΣΔ2, συνήθως χρειάζονται ινσουλίνη κατά την κύηση για την επίτευξη ικανοποιητικού γλυκαιμικού ελέγχου. Η εμπειρία από τη χρήση της στο ΣΔ είναι εκτεταμένη, οι κίνδυνοι γνωστοί (αύξηση βάρους, μητρική και νεογνική υπογλυκαιμία) και η τιτλοποίηση της δόσης για την επίτευξη συνεχούς ελέγχου γλυκαιμίας μπορεί να γίνει άμεσα. Από την άλλη, πρέπει να συνεκτιμηθούν η από του στόματος οδός χορήγησης της μετφορμίνης, η συχνά καλύτερη ανοχή της και το μικρότερο κόστος της. Επιπλέον, μαζί με τα παραπάνω, η παρατήρηση ότι έγκυες γυναίκες που ελάμβαναν συνδυασμό ινσουλίνης με μετφορμίνη χρειάστηκαν λιγότερη δόση ινσουλίνης, σε σχέση με αυτές που έλαβαν μονοθεραπεία με ινσουλίνη, και εμφάνισαν μικρότερη πρόσληψη βάρους, αλλά και μειωμένα ποσοστά νεογνικής και μητρικής υπογλυκαιμίας, εγείρει τα εξής ερωτήματα: θα πρέπει να συνεχιστεί ή όχι η χορήγηση της μετφορμίνης κατά τη διάρκεια της

εγκυμοσύνης; υπάρχει όφελος από την προσθήκη της μετφορμίνης στην ινσουλινοθεραπεία;

Μια **μικρή, με αρκετούς περιορισμούς** τυχαιοποιημένη μελέτη διερεύνησε την προσθήκη μετφορμίνης σε ινσουλίνη σε γυναίκες με διαβήτη τύπου 2 κατά την κύηση. Στις γυναίκες αυτές, οι οποίες παρουσίαζαν αντίσταση στην ινσουλίνη και ΣΔΚ ή ΣΔ2 (η κατανομή των αριθμού αυτών με ΣΔΚ ή ΣΔ2 δεν είχε καθοριστεί), παρατηρήθηκε **μείωση της νεογνικής υπογλυκαιμίας και των εισαγωγών σε ΜΕΝ νεογνών, μειωμένη παραμονή στο νοσοκομείο, μειωμένη συχνότητα μητρικής υπογλυκαιμίας, καθώς και νεογνικού RDS** [81].

Τα **υπόλοιπα διαθέσιμα δεδομένα** για τη χρήση μετφορμίνης σε κυήσεις επί προϋπάρχοντος ΣΔ2, προκύπτουν κυρίως από **μελέτες παρατήρησης**. Έχει φανεί ότι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μετφορμίνη, παρότι είχαν περισσότερους βασικούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση δυσμενών επιπτώσεων κατά την κύηση, **δεν εμφάνισαν διαφορές ως προς τα ποσοστά προεκλαμψίας, περιγεννητικού θανάτου και νεογνικής νοσηρότητας** σε σύγκριση με αυτές που δεν έλαβαν μετφορμίνη. [82]. Σε άλλη μελέτη, έγκυες που έλαβαν μετφορμίνη, εμφάνισαν **μικρότερη πρόσληψη βάρους και υπερτασικής νόσου της κύησης**. Επίσης, στην ομάδα αυτή, βρέθηκαν **μεγαλύτερα ποσοστά SGA εμβρύων και πρόωρων τοκετών, όμως τα ποσοστά νεογνικής υπογλυκαιμίας και παραμονής σε ΜΕΝ νεογνών για παραπάνω από 24 ώρες ήταν σημαντικά μικρότερα**. Τέλος, παρατηρήθηκε **σημαντική μείωση του κόστους θεραπείας στην ομάδα της μετφορμίνης** [83].

Όπως φαίνεται από τις παραπάνω μελέτες, τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση μετφορμίνης σε εγκύους με προϋπάρχοντα ΣΔ2 δεν είναι επαρκή, καθώς τα περισσότερα δεν ελέγχθηκαν στα πλαίσια τυχαιοποιημένων μελετών, και συνεπώς υπόκεινται σε «σφάλματα επιλογής». Παράλληλα, τα διαθέσιμα δεδομένα κατά τη στιγμή της συγγραφής είναι πολύ περιορισμένα, λόγω του περιορισμένου πλήθους των σχετικών μελετών.

Παρόλα αυτά, οι ερευνητές δεν συστήνουν να εξεταστεί η χρήση της μετφορμίνης ως μονοθεραπείας στην αντιμετώπιση των γυναικών με ΣΔ2 κατά την κύηση. Είναι πιθανό πως το φάρμακο μπορεί να μειώσει τις ανάγκες σε ινσουλίνη στις γυναίκες αυτές, και εμφανίζει πιθανά οφέλη στην έκβαση της κύησης και στο γλυκαιμικό έλεγχο. Ωστόσο, δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα υπέρ της χρήσης της μετφορμίνης ως μονοθεραπείας σε αυτό το κλινικό πλαίσιο.

Γίνεται, συνεπώς, εμφανής η ανάγκη διενέργειας τυχαιοποιημένων μελετών για την αποσαφήνιση και διευκρίνιση των οφελών, εάν υπάρχουν, της προσθήκης μετφορμίνης στη θεραπεία με ινσουλίνη για τη διαχείριση του ΣΔ2 κατά την κύηση.

### **5.3.8 Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΕΓΚΥΕΣ ΜΕ PCOS**

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) επηρεάζει το 15-20% των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας σύμφωνα με τα τελευταία, αναθεωρημένα κριτήρια του Rotterdam, κατά τα οποία απαιτούνται 2 από τα 3 \*:

1. Αραιομηνόρροια ή/ και αμηνόρροια
2. Κλινικά και / ή βιοχημικά σημεία υπερανδρογονισμού
3. Πολυκυστικές ωοθήκες

\*επί αποκλεισμού άλλων αιτιών (συγγενής υπερπλασία των επινεφριδίων, όγκοι που εκκρίνουν ανδρογόνα, σύνδρομο Cushing) [84].

Οι ακρογωνιαίοι λίθοι του συνδρόμου, η ινσουλινοαντίσταση και η υπερανδρογοναιμία, είναι και οι παθογενετικοί παράγοντες συσχέτισης του συνδρόμου με την εμφάνιση επιπλοκών κατά την κύηση [85], [86].

**Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της χρήσης της μετφορμίνης σε έγκυες με PCOS προέρχονται κυρίως από μελέτες ασθενών-μαρτύρων και μέχρι και σήμερα δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα [87].**

- Το φάρμακο είναι πιθανό να μειώνει τις πρώιμες απώλειες κυήσεων. Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, που συνέκρινε θεραπείες πρόκλησης ωορρηξίας, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός κλομιφαίνης μαζί με μετφορμίνη ήταν πιο αποτελεσματική θεραπεία για την **πραγματοποίηση ωορρηξίας και την επίτευξη κύησης** [88], σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με κλομιφαίνη.
  - Οι Vanky et al διεξήγαγαν τρεις, παρόμοιου σχεδιασμού, ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο RCTs, **με σκοπό να ερευνήσουν το κατά πόσο η μετφορμίνη, με έναρξη χορήγησης από πρώτο τρίμηνο της κύησης, μπορεί να μειώσει επιπλοκές της κύησης, όπως προεκλαμψία, πρόωρο τοκετό ή και εμφάνιση ΣΔΚ σε έγκυες με PCOS.**
- 1) Στην πιλοτική, με αρκετά μικρό (n=40) δείγμα μελέτη τους, φάνηκαν θετικά ως προς τις επιπλοκές της κύησης αποτελέσματα, από τη χορήγηση του φαρμάκου [89].

- 2) Στη 2<sup>η</sup> μελέτη, τη μελέτη “PregMet” (n=273) η χορήγηση μετφορμίνης **δεν συσχετίστηκε με διαφορά** στα ποσοστά επιπλοκών της κύησης (προεκλαμψία, **ΣΔΚ**, **πρόωρο τοκετό** και το σύνθετο καταληκτικό σημείο όλων) [90].
- 3) Σκοπός της τρίτης μελέτης, PregMet2, (n=487) ήταν να διερευνηθεί εάν το φάρμακο μπορεί να προλάβει τις **αποβολές εμβρύων μετά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης ή τον πρόωρο τοκετό** σε εγκύους με PCOS. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία **στατιστικά μη σημαντική μείωση** στα σημεία αυτά στις κυήσεις γυναικών που έλαβαν μετφορμίνη (επίπτωση 5% στο σκέλος αυτό και 10% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) (p=0.08) [91].

**Σε καμία από τις τρεις μελέτες δεν φάνηκε διαφορά στην επίπτωση του ΣΔΚ, παρά την παρατήρηση μικρότερης πρόσληψης βάρους κατά την κύηση στις γυναίκες που ανήκαν στην ομάδα της μετφορμίνης.** Η διαπίστωση αυτή συμφωνεί με τα ευρήματα των μελετών MOP, EMPOWaR και GRoW, που περιλάμβαναν παχύσαρκες -άρα υψηλού κινδύνου για ΣΔΚ - γυναίκες, όπως είναι και αυτές με PCOS. Συνολικά, σε καμία από τις έξι συνολικά μελέτες, δεν διαπιστώθηκε επίδραση της μετφορμίνης στην ομοιόσταση της γλυκόζης κατά την κύηση, ούτε στην πρόληψη εμφάνισης ΣΔΚ, πιθανώς επειδή ο ΣΔΚ έχει διαφορετική παθοφυσιολογία από τον προϋπάρχοντα διαβήτη.

Συμπερασματικά, οι τρεις έρευνες των Vanky et al καταλήγουν πως η **μετφορμίνη μπορεί να μειώσει τις αποβολές δευτέρου τριμήνου ή τον πρόωρο τοκετό σε εγκύους με PCOS, ενώ δεν επηρεάζει την εμφάνιση ή τη σοβαρότητα του ΣΔΚ, παρότι παρατηρήθηκε μειωμένη πρόσληψη βάρους στις γυναίκες που έλαβαν μετφορμίνη, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.**

- ✓ Σε εκ των υστέρων ανάλυση της Pregmet trial, παρατηρήθηκε ότι ο ΔΜΣ φάνηκε να τροποποιεί τη δράση της μετφορμίνης. Συγκεκριμένα, στο σκέλος της μετφορμίνης, οι απόγονοι των νορμοβαρών εγκύων είχαν μικρότερο βάρος και ύψος γέννησης σε σχέση με αυτούς των υπέρβαρων- παχύσαρκων. Δεν παρατηρήθηκε κάτι τέτοιο στους απογόνους των εγκύων της ομάδας του εικονικού φαρμάκου [92]. Οι ερευνητές κατέληξαν πως η χορήγηση μετφορμίνης σε νορμοβαρείς εγκύους με PCOS χωρίς καλά τεκμηριωμένη ένδειξη πρέπει να γίνεται με μεγάλη επιφύλαξη, καθώς μπορεί να περιορίσει την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Τα παραπάνω μπορούν να εξηγηθούν αν λάβει κανείς υπόψιν του τη δράση της μετφορμίνης σε κυτταρικό επίπεδο, που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση της AMP-κινάσης, η οποία καταστέλλει τις κυτταρικές διαδικασίες κατανάλωσης ενέργειας, οδηγεί το κύτταρο από αναβολική σε καταβολική κατάσταση και μειώνει το ποσοστό των λιπιδίων και της γλυκόζης [93]. Η παρατήρηση της πιθανής περιοριστικής για την εμβρυϊκή ανάπτυξη δράσης της μετφορμίνης στους απογόνους νορμοβαρών εγκύων με PCOS, φαίνεται να συμφωνεί με τα ευρήματα των **Salomaki et al.** Οι ερευνητές αυτοί, μετά από μελέτες σε ποντίκια, διαπίστωσαν πως **η ενδομήτρια έκθεση σε μετφορμίνη επιδρά στο μεταβολικό φαινότυπο των απογόνων, μιμούμενη ένα μοντέλο «διατροφικής στέρησης».** Αυτό το πρότυπο ανάπτυξης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας στη μετέπειτα ζωή [94].

Από την άλλη πλευρά, δεδομένα από πρόσφατη μελέτη δείχνουν πως οι απόγονοι και των παχύσαρκων μητέρων με PCOS, που εκτέθηκαν ενδομητρίως σε μετφορμίνη εμφάνισαν παχυσαρκία, και μάλιστα, ήδη από την ηλικία των τεσσάρων ετών [95]. **Γίνεται λοιπόν εμφανές πως, από τα αντικρουόμενα**



και σε μεγάλο βαθμό ανεπαρκή διαθέσιμα δεδομένα, δεν υπάρχει ακόμα σαφής ένδειξη της χρήσης της μετφορμίνης κατά την κύηση σε μη διαβητικές γυναίκες με PCOS.

### **5.3.9 Η ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΕ ΚΥΗΣΕΙΣ ΕΠΙ ΠΡΟΪΠΑΡΧΟΝΤΟΣ ΣΔ1**

Δεδομένης της παθοφυσιολογίας του ΣΔ1 (απόλυτη ένδεια ινσουλίνης λόγω αυτοάνοσης καταστροφής των β-κυττάρων) και του μηχανισμού δράσης της μετφορμίνης, υπάρχουν ελάχιστες βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τη χορήγηση της μετφορμίνης σε μελέτες που να περιλαμβάνουν εγκύους με ΣΔ1.

Από την άλλη, η εκσεσημασμένη ινσουλινοαντίσταση κατά την κύηση, ως αποτέλεσμα της απελευθέρωσης κορτιζόλης, προλακτίνης και προγεστερόνης από τον πλακούντα, επηρεάζει και τις γυναίκες με προϋπάρχοντα ΣΔ1. Τελικά, μπορεί να οδηγήσει σε πολύ μεγάλη αύξηση της απαιτούμενης για την επίτευξη επαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου ινσουλίνης σε σχέση με αυτή που απαιτούνταν προ της κύησης [96]. Η αύξηση της δόσης της χορηγούμενης ινσουλίνης στη μητέρα κατά την κύηση οδηγεί σε αύξηση του σωματικού της βάρους, που με τη σειρά του προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο και το νεογνό [97]. Σε μία πολύ πρόσφατη, μικρή αναδρομική μελέτη στην Κίνα, έγινε σύγκριση του γλυκαιμικού ελέγχου και των περιγεννητικών αποτελεσμάτων μεταξύ εγκύων που έλαβαν είτε μονοθεραπεία με ινσουλίνη κατά την κύηση, είτε ινσουλίνη με επικουρική χορήγηση μετφορμίνης. Η μετφορμίνη χορηγήθηκε στις περιπτώσεις εκείνες, στις οποίες δεν ήταν δυνατό να επιτευχθεί επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος με υψηλές δόσεις ινσουλίνης. Στις γυναίκες αυτές, μετά τη χορήγηση της μετφορμίνης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη πτώση της HbA1c, χωρίς ανάγκη αύξησης

της χορηγούμενης ινσουλίνης και μικρότερη πρόσληψη σωματικού βάρους. Στα νεογνά αυτών των γυναικών παρατηρήθηκαν: χαμηλότερα ποσοστά νεογνικής υπογλυκαιμίας και εισαγωγής σε ΜΕΝ νεογνών, περισσότερες περιπτώσεις δυσπλασιών, υπερχολερυθριναιμίας και μακροσωμίας, ενώ τα συνολικά ποσοστά ανεπιθύμητων περιγεννητικών συμβαμάτων δεν ήταν αυξημένα [98]. Όλες οι παραπάνω παρατηρήσεις σε μητέρες και παιδιά, δεν έφτασαν το βαθμό στατιστικής σημαντικότητας. Ο χαμηλός επιπολασμός του ΣΔ1 στην Κίνα σε σχέση με Καυκάσιους πληθυσμούς [99] αλλά και η ίδια η φύση της μελέτης -αναδρομική, δημιούργησαν αναγκαστικά κάποιους περιορισμούς, οι οποίοι πρέπει να συνεκτιμηθούν στην ερμηνεία των ευρημάτων. Παρόλα αυτά, οι ερευνητές της συγκεκριμένης μελέτης επισημαίνουν το **σημαντικό ρόλο της ινσουλινοαντίστασης ως παράγοντα που επηρεάζει το γλυκαιμικό έλεγχο εγκύων με ΣΔ1 και προτείνουν τη διερεύνηση, στα πλαίσια μεγαλύτερων, προοπτικών μελετών, της επίδρασης της μεταφορμίνης σε γυναίκες με το παραπάνω μεταβολικό προφίλ. Θεωρούν πως η προσοχή πρέπει να στραφεί στα οφέλη του φαρμάκου πέραν της γλυκαιμικής ρύθμισης, όπως αυτό της αποδεδειγμένης δράσης του στη μείωση του οξειδωτικού stress, που, όπως είναι γνωστό, οδηγεί σε διαταραχή της έκκρισης ινσουλίνης [100].**

### 5.3.10 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

Η προεκκλαμψία αποτελεί κύρια αιτία μητρικής θνησιμότητας και νοσηρότητας, που επιβαρύνει σημαντικά τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης [101]. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν θεραπείες για την αποτελεσματική πρόληψη της εξέλιξης της νόσου. Η υποστήριξη της εγκύου και ο τοκετός παραμένουν οι μοναδικές θεραπευτικές επιλογές [102].

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, η μετφορμίνη συσχετίστηκε με μειωμένα ποσοστά υπέρτασης της κύησης [103]. Άλλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 15 τυχαιοποιημένων μελετών χρήσης της μετφορμίνης για την πρόληψη υπερτασικής νόσου της κύησης σε γυναίκες με ΣΔΚ ή παχυσαρκία, έδειξε πως στις παχύσαρκες γυναίκες, η μετφορμίνη, συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο, συνδέθηκε με μια στατιστικά μη σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης προεκκλαμψίας. Παράλληλα, σε γυναίκες με ΣΚΔ, συγκρινόμενο με τη γλυπουρίδη, το φάρμακο οδήγησε επίσης σε στατιστικά μη σημαντική μείωση κινδύνου οποιασδήποτε ΗΔΡ. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η μετφορμίνη, συγκρινόμενη με άλλες θεραπευτικές επιλογές ή εικονικό φάρμακο, συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο ΗΔΡ. Ο μικρός όμως αριθμός των μελετών που συμπεριέλαβε η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση και η ετερογένεια των στοιχείων αποκλείουν προς το παρόν τη γενίκευση αυτών των συμπερασμάτων στον ευρύτερο πληθυσμό. Δεδομένης όμως της κλινικής σημασίας αυτών των παρατηρήσεων, χρειάζονται περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες για να φανεί εάν επαληθεύονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό τα ανωτέρω αποτελέσματα [104].

### 5.3.11 ΤΡΕΧΟΥΣΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

- Στις πρόσφατες οδηγίες της (2015), η **NICE** συστήνει τη χορήγηση μετφορμίνης σε γυναίκες με ΣΔΚ εάν οι γλυκαιμικοί στόχοι δεν μπορούν να επιτευχθούν με άσκηση και αλλαγές στη διατροφή μέσα σε διάστημα 1-2 εβδομάδων. Παράλληλα, συστήνει τη χρήση ινσουλίνης αντί της μετφορμίνης σε γυναίκες με ΣΔΚ εάν η μετφορμίνη αντενδείκνυται ή δεν γίνεται ανεκτή από τη γυναίκα. Η αγωγή με ινσουλίνη θα πρέπει να ξεκινά άμεσα εάν FPG  $\geq$  126 mg / dL ή FPG 108-125 mg / dL και συνυπάρχουν επιπλοκές όπως μακροσωμία ή πολυυδράμνιο. Ωστόσο, ταυτοχρόνως, σημειώνει ότι σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος για τη μετφορμίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται στην κύηση, και πως αντ' αυτής, θα πρέπει να χορηγείται ινσουλίνη [105].
- Σύμφωνα με την **ACOG**, εάν ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν επιτυγχάνεται με μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις, η ινσουλίνη αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής. Η μετφορμίνη μπορεί να εξεταστεί εάν η ασθενής δεν μπορεί να λάβει ή αρνείται την αγωγή με ινσουλίνη, αλλά συστήνεται ενημέρωση σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με τη δίοδο του φαρμάκου από τον πλακούντα, καθώς και με την έλλειψη μακροχρόνιων μελετών σχετικών με το συγκεκριμένο θέμα. [106].
- Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της **FIGO**, η μετφορμίνη και η ινσουλίνη αποτελούν ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές για γυναίκες με ΣΔΚ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου, και μπορούν να χορηγηθούν ως θεραπεία πρώτης γραμμής μετά την αποτυχία επίτευξης γλυκαιμικού ελέγχου με αλλαγές στον τρόπο ζωής. Η μετφορμίνη (με προσθήκη ινσουλίνης, όταν αυτό είναι αναγκαίο) έχει ελαφρώς καλύτερη

αποτελεσματικότητα από την ινσουλίνη. Μάλιστα, προτείνεται πως η μετφορμίνη έχει ιδιαίτερη θέση στη θεραπεία γυναικών που είναι παχύσαρκες, απρόθυμες να λάβουν ινσουλίνη ή που λαμβάνουν ήδη μεγάλες δόσεις ινσουλίνης. Από την άλλη, θεωρείται πως η ινσουλίνη θα πρέπει να λαμβάνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε γυναίκες με ΣΔΚ, οι οποίες εμφανίζουν παράγοντες που τις καθιστούν πληθυσμό «υψηλού κινδύνου» για αποτυχία γλυκαιμικού ελέγχου με από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων και των εξής:

1. Διάγνωσης ΣΔ προ της 20<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης
  2. Ανάγκης φαρμακολογικής θεραπείας προ της 30<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης
  3. FPG > 110 mg / dL
  4. 1-hour PPG > 140 mg / dL και
  5. Αύξησης βάρους κατά την κύηση > 12 kg
- [107].

- Σύμφωνα με την **ΕΔΕ**, απαγορεύεται οποιοδήποτε αντιυπεργλυκαιμικό φάρμακο πλην της ινσουλίνης για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης [2].
- Η μετφορμίνη, σύμφωνα με την **Endocrine Society**, μπορεί να ληφθεί υπόψιν ως αγωγή σε γυναίκες που αρνούνται ή δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν ινσουλίνη και δεν διανύουν το πρώτο τρίμηνο της κύησης [108].
- Αντίθετα, στις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της, η **ADA** αναφέρει ότι η ινσουλίνη είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής που συνιστάται για τη θεραπεία του ΣΔΚ στις ΗΠΑ. Ενώ η μετφορμίνη φαίνεται να έχει τυχαίοποιημένα στοιχεία

υπέρ ασφάλειας, αποτελεσματικότητας, μειωμένου κινδύνου νεογνικής υπογλυκαιμίας και μικρότερης αύξησης σωματικού βάρους της μητέρας, υπάρχει έλλειψη μακροπρόθεσμων δεδομένων ασφάλειας για τους απογόνους. Επιπλέον, οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερωθούν πως η μετφορμίνη διαπερνά τον πλακούντα [109].

- Σύμφωνα με τον **International Diabetes Federation**, σε γυναίκες με ΣΔΚ, εάν δεν επιτευχθούν οι γλυκαιμικοί στόχοι εντός 1-2 εβδομάδων από την τροποποίηση του τρόπου ζωής, συστήνεται η έναρξη υπογλυκαιμικής φαρμακευτικής αγωγής. Η ινσουλίνη είναι η θεραπεία επιλογής, αλλά υπάρχουν επαρκή δεδομένα υπέρ της χρήσης της μετφορμίνης σε γυναίκες που έχουν ενημερωθεί για τους πιθανούς κινδύνους. Η συνδυασμένη θεραπεία δεν έχει μελετηθεί επαρκώς [110].

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, οι κατευθυντήριες γραμμές των διάφορων χωρών και ιατρικών οργανισμών, όσον αφορά στο ρόλο της μετφορμίνης και των άλλων από του στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων, ως προς τη διαχείριση γυναικών κατά την κύηση που επιπλέκεται από σακχαρώδη διαβήτη, παραμένουν αντικρουόμενες. Γίνεται, λοιπόν, εμφανής η ανάγκη να επιτευχθεί ομόφωνη συναίνεση (consensus), υπό το πρίσμα πρόσφατων στοιχείων σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια στους απογόνους. Το θέμα αυτό εξετάζεται αναλυτικά στην ενότητα που ακολουθεί.

### 5.3.12 ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΠΟΓΟΝΩΝ ΠΟΥ ΕΚΤΕΘΗΚΑΝ ΣΕ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΑ ΖΩΗ

#### Α) ΑΠΟΓΟΝΟΙ ΜΗΤΕΡΩΝ ΜΕ ΣΔΚ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Τα δεδομένα από μελέτες που εξέτασαν κατά τη μετέπειτα ζωή απογόνους μητέρων που έλαβαν μετφορμίνη κατά την κύηση, είναι είτε όχι πλήρως καταληκτικά, είτε περιορίζονται από το μικρό μέγεθος του πληθυσμού που εξετάστηκε, είτε έχουν αντιφατικά αποτελέσματα.

- i. Εξετάζοντας σε ηλικία 2 ετών και μετρώντας τη σύνθεση σώματος **απογόνων των μητέρων που συμμετείχαν στη MiG trial** (154 και 164 παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν τυχαιοποιηθεί σε αγωγή με μετφορμίνη και ινσουλίνη αντίστοιχα), η περίμετρος του άνω βραχίονα και οι πτυχώσεις του δέρματος στην υπωμοπλάτια περιοχή και την περιοχή του δικεφάλου μύος ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα της μετφορμίνης, και μάλιστα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Ωστόσο, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων σε μετρήσεις κεντρικού λίπους, ολικής λιπώδους μάζας, ποσοστού σωματικού λίπους ή κεντρικού προς περιφερικό λίπος [111]. Αυτό θα μπορούσε να υποδηλώνει ότι η ενδομήτρια έκθεση σε μετφορμίνη οδηγεί σε αποθήκευση μεγαλύτερης ποσότητας λίπους σε υποδόρια σημεία, γεγονός που με τη σειρά του μπορεί να σημαίνει αποθήκευση λιγότερου έκτοπου ή σπλαχνικού λίπους σε αυτά τα παιδιά.

- ii. Παρακολούθηση σε ηλικία 7-9 ετών των απογόνων των μητέρων που συμμετείχαν στη μελέτη “MiG” ` και σύγκριση της σύνθεσης του σώματός τους, καθώς και άλλων μεταβολικών παραμέτρων, έδειξε παρόμοια αποτελέσματα και στις δύο ομάδες στην ηλικία των 7 ετών. Κατά την αξιολόγηση στα 9 έτη, οι απόγονοι που ανήκαν στην ομάδα της μετορμίνης είχαν, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, μεγαλύτερο σωματικό βάρος, περίμετρο βραχίονα, περιφέρειας μέσης και λόγου μέσης προς ύψος [112].
- iii. Οι Ijas et al, εξετάζοντας στη μελέτη τους απογόνους μητέρων με ΣΔΚ, οι οποίοι κατά την ενδομήτριο ζωή εκτέθηκαν σε μετορμίνη είτε ινσουλίνη, διαπίστωσαν πως οι απόγονοι της ομάδας της μετορμίνης είχαν μεγαλύτερο βάρος στην ηλικία των 12 μηνών και μεγαλύτερο ύψος και βάρος στην ηλικία των 18 μηνών. Όμως, η σύνθεση σώματος με βάση τον δείκτη PI (μάζα/ύψος<sup>3</sup>), τα ποσοστά υπέρβαρων, παχύσαρκων και λιποβαρών παιδιών, καθώς και η περίμετρος κεφαλής δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων [113].
- iv. Σε μετα-ανάλυση 28 μελετών (n=3976), οι απόγονοι μητέρων με ΣΔΚ που εκτέθηκαν σε μετορμίνη κατά την ενδομήτριο ζωή είχαν μικρότερο σωματικό βάρος κατά τη γέννηση και μάλιστα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό σε σχέση με αυτούς που εκτέθηκαν σε ινσουλίνη. Παρά το μικρότερο μέσο βάρος γέννησης, φάνηκε πως τα άτομα αυτά εμφάνισαν επιταχυνόμενη πρόσληψη βάρους κατά τη βρεφική και παιδική -ήδη από την ηλικία των 2 ετών- ηλικία, έχοντας μεγαλύτερο ΔΜΣ και πιθανώς περισσότερο κοιλιακό λίπος [114]. Αυτό το πρότυπο ανάπτυξης προσομοιάζει με αυτό του διατροφικά «στερημένου» εμβρύου και έχει



συσχετιστεί με εμφάνιση δυσμενών επιπτώσεων μακροπρόθεσμα, όπως IGT, παχυσαρκίας, καρδιαγγειακών νοσημάτων και ΣΔ2 στη μετέπειτα ζωή [115]–[118].

Οι παραπάνω παρατηρήσεις είναι καίριες, καθώς η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔΚ αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς, με 1 στα 6 νεογνά παγκοσμίως να γεννιέται από μητέρα που έχει προσβληθεί από το ΣΔΚ [7]. Η συχνότητα εμφάνισης ΣΔΚ αυξάνεται, επίσης, σε πληθυσμούς στους οποίους η θεραπεία με ινσουλίνη δεν είναι προσβάσιμη για μεγάλο αριθμό γυναικών [119]. Η χορήγηση της μετφορμίνης για τη θεραπεία του ΣΔΚ γίνεται όλο και πιο συνηθισμένη σε έναν αυξανόμενο αριθμό χωρών [120] και θα πρέπει να αποτελέσει ερευνητική προτεραιότητα το να διασφαλιστεί πως δεν θα βλάψει μακροπρόθεσμα την υγεία του πληθυσμού [121]. Σε συνδυασμό με τα δεδομένα των ερευνών σε τρωκτικά, αναδύονται πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της μετφορμίνης και του ενδομήτριου περιβάλλοντος, οι οποίες δημιουργούν ενδιαφέροντα ερωτήματα για περαιτέρω μελέτη [112].

## **ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

### **A) ΑΠΟΓΟΝΟΙ ΜΗΤΕΡΩΝ ΜΕ ΣΔΚ ΠΟΥ ΕΛΑΒΑΝ ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ**

- i. Οι Wouldes et al παρακολούθησαν απογόνους των μητέρων που συμμετείχαν στη μελέτη “MiG”, οι οποίοι εκτέθηκαν σε μετφορμίνη ή ινσουλίνη, αντίστοιχα κατά την ενδομήτριο ζωή. Δεν βρήκαν στατιστικά

σημαντικές διαφορές σε επίπεδο συνολικών γνωστικών δεξιοτήτων και κινητικής ανάπτυξης μεταξύ των δύο ομάδων στην ηλικία των 2 ετών. Ενδιαφέρον είχε η παρατήρηση ότι, ασχέτως του είδους θεραπείας των μητέρων κατά την κύηση, τα παιδιά με βάρος γέννησης μεγαλύτερο ή ίσο των 4 kg διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο πτωχότερης γνωσιακής ανάπτυξης. Επιπροσθέτως, παιδιά με επεισόδια νεογνικής υπογλυκαιμίας αλλά και παιδιά μητέρων με υψηλότερες τιμές γλυκόζης κατά την κύηση είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες εμφάνισης πτωχότερης κινητικής ανάπτυξης [122].

- ii. Οι Terzi et al, παρακολουθώντας επίσης κατά την ηλικία των δύο ετών, απογόνους μητέρων που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε μετφορμίνη είτε ινσουλίνη για ΣΔΚ, δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε επίπεδο επιτέλεσης λεπτών και αδρών κινήσεων, ούτε σε μετρήσεις ελέγχου επικοινωνιακών δεξιοτήτων [123].
- iii. Τέλος, οι Ijas et al, εξετάζοντας σε ηλικία δύο ετών παιδιά μητέρων προηγούμενης μελέτης τους, στην οποία οι τελευταίες έλαβαν μετφορμίνη ή ινσουλίνη για ΣΔΚ, δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων σε επίπεδο κινητικής, κοινωνικής, συναισθηματικής και γλωσσικής ανάπτυξης [113].

**Τα αποτελέσματα των τριών ανωτέρω μελετών φαίνεται να συμφωνούν και να υποστηρίζουν την ασφάλεια της μετφορμίνης σε ΣΔΚ, όμως η διεθνής βιβλιογραφία σε επίπεδο μακροπρόθεσμης παρακολούθησης νευροαναπτυξιακών αποτελεσμάτων των ανωτέρω παιδιών είναι ελλιπής.**

Μένει να φανεί εάν τα ευρήματα παραμένουν και με τη πάροδο του χρόνου, που προκύπτουν πιο σύνθετες και απαιτητικές διαδικασίες σκέψης [124].

Συμπερασματικά, από τις μελέτες των απογόνων φαίνεται πως:

- Επί του παρόντος, είναι ακόμα σχετικά λίγα τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τις επιπτώσεις της έκθεσης σε μετφορμίνη κατά την ενδομήτριο ζωή, αλλά και τους τρόπους με τους οποίους μπορεί το φάρμακο να επηρεάσει την εμβρυϊκή ανάπτυξη.
- Οι μέχρι τώρα μακροπρόθεσμες μελέτες παρακολούθησης δεν επαρκούν ώστε να αποκαλύψουν τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από την προγεννητική έκθεση σε μετφορμίνη στη μεταγενέστερη υγεία των απογόνων.
- Η απώλεια ατόμων, σε βάθος χρόνου, όσον αφορά στη συμμετοχή στις προαναφερθείσες μελέτες παρακολούθησης, παραμένει σημαντικός παράγοντας, που πρέπει να ληφθεί υπόψιν στη μελέτη των απογόνων. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν αναδρομικά δεδομένα από τα εκτεθειμένα στη μετφορμίνη παιδιά, που θα μπορούσαν δυνητικά να αντισταθμίσουν την απώλεια αυτή.
- Από την άλλη, υπάρχουν ενδείξεις ότι το φάρμακο μπορεί να οδηγήσει σε δυσμενείς επιπτώσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου, καθώς και ενεργειακά και διατροφικά περιοριστικές δράσεις σε ορισμένους κυτταρικούς τύπους.
- Τέλος, με τα διαθέσιμα δεδομένα δεν έχει βρεθεί ακόμα μια καλά τεκμηριωμένη βέλτιστη θεραπευτική συγκέντρωση μετφορμίνης στο πλάσμα, τέτοιας ώστε οι πιθανές βλάβες στο έμβρυο να μπορούν να

περιοριστούν, ενώ παράλληλα να μπορεί να εξαχθεί το μέγιστο θεραπευτικό όφελος από τη χρήση του φαρμάκου. Απαιτούνται περαιτέρω στοιχεία για τον προσδιορισμό της κατάλληλης δοσολογίας αλλά και του κατά πόσον θα πρέπει να ληφθούν υπόψη ειδικά χαρακτηριστικά των γυναικών που πρόκειται να λάβουν το φάρμακο.

### **5.3.13 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ**

Όπως φάνηκε από την τρέχουσα ανασκόπηση, πολλά ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια της μετφορμίνης σε γυναίκες με ΣΔΚ ή προϋπάρχοντα σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση παραμένουν αναπάντητα. Υπάρχει, συνεπώς, ανάγκη διενέργειας περαιτέρω μελετών, προκειμένου να διαπιστωθεί η επίδραση της μετφορμίνης στο αναπτυσσόμενο έμβρυο και οι πιθανές μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της στους απογόνους. Συγκεκριμένα, θα είχε νόημα να διενεργηθούν:

- 1. Μελέτες ακριβούς καθορισμού των υποκατηγοριών ασθενών που είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν στη μετφορμίνη, αλλά και αυτών που μπορεί να χρειαστούν συμπληρωματική ινσουλίνη.**
- 2. Μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της μετφορμίνης ως προσθήκης σε άλλες φαρμακολογικές θεραπείες, όπως στην ινσουλίνη, ειδικά σε γυναίκες με προϋπάρχοντα ΣΔ.**
- 3. Μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μετφορμίνης κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.**

**4. Μελέτες εκτίμησης της επίδρασης της πρώιμης έκθεσης στη μεθορμίνη στην εμβρυϊκή ανάπτυξη.**

**5. Μελέτες εκτίμησης της επίδρασης της μεθορμίνης στον εμβρυϊκό προγραμματισμό, καθώς και μακροπρόθεσμης παρακολούθησης των εκτεθειμένων απογόνων, με ιδιαίτερη έμφαση στο καρδιομεταβολικό προφίλ τους.**

**6. Μελέτες εκτίμησης της επίδρασης της μεθορμίνης στη σύνθεση της βιταμίνης B12 και του φολικού οξέος στις έγκυες μητέρες και τις σχετικές επιδράσεις στην υγεία των απογόνων των μητέρων αυτών.**

## 5.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υπεργλυκαιμία κατά την κύηση αποτελεί άμεσο κίνδυνο για το έμβρυο και τη μητέρα, αλλά και μακροπρόθεσμο κίνδυνο για τη μητέρα και το παιδί εάν η «δυσμεταβολική» κατάσταση συνεχιστεί και μετά τον τοκετό. Ο επιπολασμός της αυξάνεται σε ολόκληρο τον κόσμο, κυρίως λόγω της αύξησης των παχύσαρκων γυναικών που μένουν έγκυες. Η ινσουλίνη αποτέλεσε το επίκεντρο της θεραπείας της υπεργλυκαιμίας για αρκετές δεκαετίες, αλλά εμφανίζει καλά τεκμηριωμένες αδυναμίες και ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αυξανόμενη χορήγηση της μετφορμίνης στη θεραπεία της αντίστασης στην ινσουλίνη και στο ΣΔ2 έχει οδηγήσει σε αυξημένη εμπιστοσύνη ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της. Το φάρμακο είναι οικείο, φθινό και εύκολο στη χρήση.

Η διεθνής χρήση της μετφορμίνης κατά την εγκυμοσύνη έχει αυξηθεί πολύ την τελευταία δεκαετία, καθώς δεν αυξάνει τις συγγενείς ανωμαλίες και είναι γενικώς καλά ανεκτή, ενώ οι σοβαρές παρενέργειες από τη λήψη της είναι πολύ σπάνιες.

Τρέχοντα επιστημονικά δεδομένα δείχνουν ότι η μετφορμίνη είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη διαχείριση του ΣΔΚ και μπορεί να βελτιώσει τα άμεσα, σχετιζόμενα με την έκβαση της κύησης, αποτελέσματα. Σε πολλές χώρες επιλέγεται ως θεραπεία για την αντιμετώπιση του ΣΔΚ, ως πιθανή εναλλακτική θεραπεία στην ινσουλίνη, ή ως προσθήκη σε αυτή. Επειδή η μετφορμίνη, σε σύγκριση με την ινσουλίνη, έχει συσχετιστεί με **μειωμένη πρόσληψη βάρους** από τη μητέρα κατά την κύηση, θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή για τον **αυξανόμενο αριθμό των εγκύων που πάσχουν από παχυσαρκία και εμφανίζουν ΣΔΚ**. Επιπλέον, **σε γυναίκες ανεπαρκώς ελεγχόμενες με μονοθεραπεία με ινσουλίνη, η προσθήκη μετφορμίνης επιτρέπει τη χορήγηση μικρότερων δόσεων ινσουλίνης**. Τέλος,

**φαίνεται να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ΡΙΗ, εμβρυϊκής μακροσωμίας και νεογνικής υπογλυκαιμίας.** Δεδομένων των ανωτέρω, η μετφορμίνη θα μπορούσε να αποτελέσει μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για το ΣΔΚ, εάν οι γλυκαιμικοί στόχοι δεν ικανοποιούνται με διαιτητικά μέτρα. Περαιτέρω έρευνες, σε συνδυασμό με την κλινική εμπειρία θα καθορίσουν το πλήρες εύρος της χρησιμότητάς της.

Επίσης, **προς το παρόν, με βάση τα δεδομένα από τις υπάρχουσες έρευνες, δε συνιστάται η χρήση της μετφορμίνης σε μη διαβητικές παχύσαρκες έγκυες, αν και η μείωση της προεκλαμψίας που παρατηρήθηκε στη μελέτη "ΜΟΡ" είναι ενδιαφέρουσα και θα μπορούσε να διερευνηθεί περαιτέρω.**

Στην περίπτωση του ΣΔ2 κατά την κύηση, και δεδομένης της παρουσίας ινσουλινοαντίστασης στις γυναίκες με ΣΔ2 πριν από την κύηση, οι κίνδυνοι για την έγκυο και το νεογνό είναι σημαντικά υψηλότεροι απ' ό,τι στο ΣΔΚ. Για το λόγο αυτό, τα δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση μετφορμίνης σε αυτές τις κυήσεις είναι πολύ περιορισμένα και προέρχονται κυρίως από μελέτες παρατήρησης. **Τη στιγμή της συγγραφής και με βάση τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, δεν υπάρχουν μελέτες από τις οποίες να προκύπτει επάρκεια της μετφορμίνης ως μονοθεραπείας για την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων σε κύηση επί προϋπάρχοντος ΣΔ2.** Υπάρχει, λοιπόν, ανάγκη περισσότερων κλινικών μελετών στις οποίες θα εξεταστεί ο συνδυασμός ινσουλίνης και μετφορμίνης σε αυτόν τον πληθυσμό κατά την κύηση και ειδικά σε γυναίκες που εμφανίζουν μεγάλη πρόσληψη βάρους ή απαιτούν μεγάλες δόσεις ινσουλίνης για επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Τέλος, αναμένονται με ενδιαφέρον και τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης "MiTy".

Η χρήση της μετφορμίνης σε γυναίκες με PCOS έχει συσχετιστεί με πιθανή μείωση της πρώιμης απώλειας του κυήματος και του πρόωρου τοκετού, καθώς και μειωμένη πρόσληψη βάρους από τις εγκύους. Παρόλα αυτά, από την υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στην πρόληψη προεκλαμψίας και ΣΔΚ ή τη μείωση της «σοβαρότητας» του ΣΔΚ. Επιπλέον, δεδομένα από μελέτες δείχνουν πιθανή επίδραση του φαρμάκου στην ανάπτυξη των εκτεθειμένων απογόνων. Η επίδραση αυτή μπορεί να οδηγεί σε περιορισμό της εμβρυϊκής ανάπτυξης των απογόνων νορμοβαρών εγκύων με PCOS, καθώς και μειωμένο βάρος και ύψος γέννησης τους. Από την άλλη, φάνηκε πως απόγονοι παχύσαρκων εγκύων με PCOS, που έλαβαν μετφορμίνη κατά την κύηση, εμφάνισαν παχυσαρκία ήδη από τα πρώτα έτη της ζωής τους. Και οι δύο προαναφερθείσες καταστάσεις ενδέχεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο μελλοντικής παχυσαρκίας, και συνεπώς καρδιαγγειακών επιπλοκών. **Συνεπώς, προς το παρόν δεν συστήνεται η χορήγησή μετφορμίνης σε μη διαβητικές γυναίκες με PCOS.**

Επιπλέον, ενώ υπάρχει βεβαιότητα ότι η μετφορμίνη δεν έχει τερατογόνο δυναμικό, το ζήτημα που σε μεγάλο βαθμό δεν απαντάται με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, είναι η σαφέστερη αξιολόγηση του ρόλου της στον εμβρυϊκό προγραμματισμό. Επιπροσθέτως, λόγω της δυνατότητας του φαρμάκου να προκαλεί σημαντική έκθεση στο έμβρυο, και ελλείψει δεδομένων μακροπρόθεσμης ασφάλειας στους εκτεθειμένους απογόνους, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και περαιτέρω έρευνα σχετικά με την αξιολόγηση του μακροπρόθεσμου αντίκτυπου της ενδομήτριας έκθεσης στη μετφορμίνη στην μετέπειτα ανάπτυξη του παιδιού, και κυρίως στην καρδιαγγειακή υγεία. **Κατά τη στιγμή της συγγραφής, δεν φαίνεται να υπάρχουν σαφή στοιχεία σε ανθρώπους που να υποδηλώνουν αρνητικά μακροπρόθεσμα αποτελέσματα**



από τη χρήση της μετορμίνης κατά την κύηση. Τα αποτελέσματα από την παρακολούθηση, στην ηλικία των **9 ετών**, των απογόνων μητέρων που συμμετείχαν στη μελέτη “MiG”, θα μπορούσαν να ερμηνευθούν ως **ουδέτερα ως προς το σωματικό λίπος και το σπλαχνικό λιπώδη ιστό, καθώς ήταν παρόμοια στις ομάδες**. Από την άλλη, το **απροσδόκητο εύρημα του αυξημένου δείκτη μάζας σώματος στους απογόνους της ομάδας της μετορμίνης μπορεί να υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης παιδικής παχυσαρκίας**. Το χαμηλό ποσοστό παρακολούθησης, ωστόσο, των απογόνων, καθιστά δύσκολη την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Συνεχιζόμενες μακροπρόθεσμες μελέτες παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένων των απογόνων των μητέρων των “MOP” και “EMPOWaR”, θα βοηθήσουν στην απάντηση στην τρέχουσα αβεβαιότητα.

## 6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] ACOG, “Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216 Committee on Practice Bulletins—Obstetrics.,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 135, no. 1, pp. e18–e35, 2020.
- [2] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, “Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία Hellenic Diabetes Association,” 2018.
- [3] C. Campos, “Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: Pathology and clinical sequelae,” *Postgrad. Med.*, vol. 124, no. 6, pp. 90–97, 2012.
- [4] American Diabetes Association, “Standards of medical care in diabetes—2015 abridged for primary care providers,” *Clin. Diabetes*, vol. 33, no. 2, pp. 97–111, 2015.
- [5] J. Immanuel and D. Simmons, “Screening and Treatment for Early-Onset Gestational Diabetes Mellitus : a Systematic Review and Meta-analysis,” pp. 1–11, 2017.
- [6] American Diabetes Association, “Diagnosis and classification of diabetes mellitus,” *Diabetes Care*, vol. 32, no. SUPPL. 1, 2009.
- [7] International Diabetes Federation, *IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019*. 2019.
- [8] The HAPO Study Cooperative Research Group\*, “Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, pp. 1991–2002, 2008.
- [9] D. Farrar *et al.*, “Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: Systematic review and meta-analysis,” *BMJ*, vol. 354, 2016.
- [10] S. K. Abell, A. Nankervis, K. S. Khan, and H. J. Teede, “Type 1 and Type 2 Diabetes Preconception and in Pregnancy: Health Impacts, Influence of Obesity and Lifestyle, and

- Principles of Management," *Semin. Reprod. Med.*, vol. 34, no. 2, pp. 110–120, 2016.
- [11] C. A. Negrato, R. Mattar, and M. B. Gomes, "Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes," *Diabetol. Metab. Syndr.*, vol. 4, no. 1, p. 1, 2012.
- [12] N. Vrachnis *et al.*, "Impact of maternal diabetes on epigenetic modifications leading to diseases in the offspring," *Exp. Diabetes Res.*, vol. 2012, 2012.
- [13] X. L. Zeng, Y. F. Zhang, Q. Tian, Y. Xue, and R. F. An, "Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome A meta-analysis," *Med. (United States)*, vol. 95, no. 36, 2016.
- [14] C. C. Martis R, "Cochrane Database of Systematic Reviews Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus (Review) Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. Different intensities of glyc," no. 4, 2016.
- [15] P. M. Catalano, L. Presley, J. Minium, and S. H. De Mouzon, "Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 6, pp. 1076–1080, 2009.
- [16] M. Falavigna *et al.*, "Effectiveness of gestational diabetes treatment: A systematic review with quality of evidence assessment," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 98, no. 3, pp. 396–405, 2012.
- [17] G. G. Graham *et al.*, "Clinical pharmacokinetics of metformin," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 50, no. 2, pp. 81–98, 2011.
- [18] T. R. Bailey CJ, "METFORMIN," *N Engl J Med*, vol. 334, no. 9, pp. 574–579, 1996.
- [19] N. F. Wiernsperger and C. J. Bailey, "The Antihyperglycaemic Effect of Metformin," *Drugs*, vol. 58, no. Supplement 1, pp. 31–39, 1999.
- [20] J. H. B. Scarpello and H. C. S. Howlett, "Metformin therapy and clinical uses," *Diabetes Vasc. Dis. Res.*, vol. 5, no. 3, pp. 157–167, 2008.

- [21] C. J. Glueck, N. Goldenberg, P. Wang, M. Loftspring, and A. Sherman, "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 preg," *Hum. Reprod.*, vol. 19, no. 3, pp. 510–521, 2004.
- [22] P. King, I. Peacock, and R. Donnelly, "The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 48, no. 5, pp. 643–648, 1999.
- [23] R. Giannarelli, M. Aragona, A. Coppelli, and S. Del Prato, "Reducing insulin resistance with metformin: The evidence today," *Diabetes Metab.*, vol. 29, no. 4 II, 2003.
- [24] L. Nguyen, S. Y. Chan, and A. K. K. Teo, "Metformin from mother to unborn child – Are there unwarranted effects?," *EBioMedicine*, vol. 35, pp. 394–404, 2018.
- [25] E. J. Coetsee, W. P. U. Jackson, G. S. Hospital, and C. Town, "Diabetologia," vol. 245, pp. 241–245, 1979.
- [26] E. J. Coetsee and W. P. U. Jackson, "The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy," pp. 281–287, 1986.
- [27] P. M. Catalano, "Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome," *Reproduction*, vol. 140, no. 3, pp. 365–371, 2010.
- [28] P. M. Catalano, "Trying to understand gestational diabetes," *Diabet Med*, vol. 31, no. 3, pp. 273–281, 2014.
- [29] American Diabetes Association, "Gestational Diabetes Mellitus," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 26, no. 3. pp. 103–105, 2003.
- [30] G. O. Skajaa, J. Fuglsang, U. Kampmann, and P. G. Ovesen, "Parity Increases Insulin

- Requirements in Pregnant Women with Type 1 Diabetes," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 103, no. 6, pp. 2302–2308, 2018.
- [31] L. Guariguata, U. Linnenkamp, and J. Beagley, "Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 103, no. 2, pp. 176–185, 2013.
- [32] C. Homko, E. Sivan, X. Chen, E. A. Reece, and G. Boden, "Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 2, pp. 568–573, 2001.
- [33] G. C. Weir, D. R. Laybutt, H. Kaneto, S. Bonner-weir, and A. Sharma, "β-Cell Adaptation and Decompensation During the Progression of Diabetes," *Diabetes*, vol. 50, no. February, 2001.
- [34] M. Prentki and C. J. Nolan, "Islet β cell failure in type 2 diabetes," *J. Clin. Invest.*, vol. 116, no. 7, pp. 1802–1812, 2006.
- [35] F. M. Ashcroft, M. Rohm, A. Clark, and M. F. Brereton, "Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells?," *Cell Metab.*, vol. 26, no. 1, pp. 17–23, 2017.
- [36] V. Delghingaro-Augusto *et al.*, "Islet beta cell failure in the 60% pancreatectomised obese hyperlipidaemic Zucker fatty rat: Severe dysfunction with altered glycerolipid metabolism without steatosis or a falling beta cell mass," *Diabetologia*, vol. 52, no. 6, pp. 1122–1132, 2009.
- [37] J. F. Plows, J. L. Stanley, P. N. Baker, C. M. Reynolds, and M. H. Vickers, "The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 11, pp. 1–21, 2018.
- [38] L. A. Barbour, C. E. McCurdy, T. L. Hernandez, J. P. Kirwan, P. M. Catalano, and J. E. Friedman, "Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes," *Diabetes Care*, vol. 30, no. SUPPL. 2, 2007.
- [39] G. Rena, D. G. Hardie, and E. R. Pearson, "The mechanisms of action of metformin,"

*Diabetologia*, vol. 60, no. 9, pp. 1577–1585, 2017.

- [40] R. C. E. Hughes, S. J. Gardiner, E. J. Begg, and M. Zhang, “Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of metformin,” *Diabet. Med.*, vol. 23, no. 3, pp. 323–326, 2006.
- [41] S. Eyal *et al.*, “Pharmacokinetics of metformin during pregnancy,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 38, no. 5, pp. 833–840, 2010.
- [42] Y. Feng and H. Yang, “Metformin—a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis,” *J. Matern. Neonatal Med.*, vol. 30, no. 15, pp. 1874–1881, 2017.
- [43] C. Gilbert, M. Valois, and G. Koren, “Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis,” *Fertil. Steril.*, vol. 86, no. 3, pp. 658–663, 2006.
- [44] M. Cassina, M. Donà, E. Di Gianantonio, P. Litta, and M. Clementi, “First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: A systematic review and meta-analysis,” *Hum. Reprod. Update*, vol. 20, no. 5, pp. 656–669, 2014.
- [45] L. Feng, X. F. Lin, Z. H. Wan, D. Hu, and Y. K. Du, “Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis,” *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 31, no. 11, pp. 833–839, Nov. 2015.
- [46] Y. Wu, W. Fang, M. Fu, W. Cheng, M. J. Quon, and P. Yang, “Cellular stress, excessive apoptosis, and the effect of metformin in a mouse model of type 2 diabetic embryopathy,” *Diabetes*, vol. 64, no. 7, pp. 2526–2536, 2015.
- [47] J. E. Given *et al.*, “Metformin Exposure in the First Trimester of Pregnancy and Risk of All or Specific Congenital Anomalies: Exploratory Case-Control Study,” *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 73, no. 11, pp. 619–620, 2018.
- [48] M. M. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, “Metformin Versus Insulin for the Treatment

- of Gestational Diabetes," *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, pp. 2003–2015, 2008.
- [49] T. N. Nanovskaya, I. A. Nekhayeva, S. L. Patrikeeva, G. D. V. Hankins, and M. S. Ahmed, "Transfer of metformin across the dually perfused human placental lobule," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 195, no. 4, pp. 1081–1085, 2006.
- [50] Y.-M. Cui *et al.*, "Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 80, no. 5, pp. 1224–1234, 2015.
- [51] J. Gui, Q. Liu, and L. Feng, "Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis," *PLoS One*, vol. 8, no. 5, 2013.
- [52] S. Niromanesh, A. Alavi, F. R. Sharbaf, N. Amjadi, S. Moosavi, and S. Akbari, "Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 98, no. 3, pp. 422–429, 2012.
- [53] C. P. Spaulonci, L. S. Bernardes, T. C. Trindade, M. Zugaib, and R. P. V. Francisco, "Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 209, no. 1, pp. 34.e1-34.e7, 2013.
- [54] K. Tertti, U. Ekblad, P. Koskinen, T. Vahlberg, and T. Rönnemaa, "Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin," *Diabetes, Obes. Metab.*, vol. 15, no. 3, pp. 246–251, 2013.
- [55] K. Tertti, U. Ekblad, T. Vahlberg, and T. Rönnemaa, "Comparison of metformin and insulin in the treatment of gestational diabetes: A retrospective, case-control study," *Rev. Diabet. Stud.*, vol. 5, no. 2, pp. 95–101, 2008.
- [56] H. Ijäs *et al.*, "Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: A prospective randomised study," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 118, no. 7, pp. 880–885, 2011.

- [57] J. E. L. Goh, L. Sadler, and J. Rowan, "Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice," *Diabet. Med.*, vol. 28, no. 9, pp. 1082–1087, 2011.
- [58] J. Balani, S. L. Hyer, D. A. Rodin, and H. Shehata, "Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: A case-control study," *Diabet. Med.*, vol. 26, no. 8, pp. 798–802, 2009.
- [59] J. Balani, S. Hyer, A. Johnson, and H. Shehata, "Pregnancy outcomes after metformin treatment for gestational diabetes: a case-control study," *Obstet. Med.*, vol. 5, no. 2, pp. 78–82, 2012.
- [60] P. Kitwitee *et al.*, "Metformin for the treatment of gestational diabetes: An updated meta-analysis," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 109, no. 3, pp. 521–532, 2015.
- [61] M. Ng, T. Fleming, and M. Robinson, "Erratum: Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 (Lancet (2014) 384 (766-781))," *Lancet*, vol. 384, no. 9945, p. 746, 2014.
- [62] F. Galtier-Dereure, C. Boegner, and J. Bringer, "Obesity and pregnancy: Complications and cost," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 71, no. 5 SUPPL., pp. 1242–1248, 2000.
- [63] T. E. O'Brien, J. G. Ray, and W. S. Chan, "Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: A systematic overview," *Epidemiology*, vol. 14, no. 3, pp. 368–374, 2003.
- [64] S. Johansson, E. Villamor, M. Altman, A. K. E. Bonamy, F. Granath, and S. Cnattingius, "Maternal overweight and obesity in early pregnancy and risk of infant mortality: A Population based cohort study in Sweden," *BMJ*, vol. 349, no. December, pp. 1–12, 2014.
- [65] N. Heslehurst *et al.*, "The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: A meta-analysis," *Obes. Rev.*, vol. 9, no.



- 6, pp. 635–683, 2008.
- [66] A. P. Starling *et al.*, “Associations of maternal BMI and gestational weight gain with neonatal adiposity in the Healthy Start study,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 101, no. 2, pp. 302–309, 2015.
- [67] R. M. Reynolds *et al.*, “Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: Follow-up of 1 323 275 person years,” *BMJ*, vol. 347, no. 7921, pp. 1–10, 2013.
- [68] P. M. Catalano and H. M. Ehrenberg, “The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 113, no. 10, pp. 1126–1133, 2006.
- [69] T. O. Scholl, M. Sowers, X. Chen, and C. Lenders, “Maternal glucose concentration influences fetal growth, gestation, and pregnancy complications,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 154, no. 6, pp. 514–520, 2001.
- [70] A. Syngelaki *et al.*, “Metformin Versus Placebo in Obese Pregnant Women Without Diabetes Mellitus,” *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 71, no. 6, pp. 324–326, 2016.
- [71] C. Chiswick *et al.*, “Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 3, no. 10, pp. 778–786, 2015.
- [72] J. M. Catov, L. M. Bodnar, R. B. Ness, S. J. Barron, and J. M. Roberts, “Inflammation and dyslipidemia related to risk of spontaneous preterm birth,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 166, no. 11, pp. 1312–1319, 2007.
- [73] L. Xu, M. Lee, A. Jeyabalan, and J. M. Roberts, “The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia,” *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 210, no. 2, pp. 149.e1-149.e7, 2014.
- [74] J. M. Dodd *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,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 7, no. 1, pp. 15–24, 2019.
- [75] J. M. Dodd, R. M. Grivell, A. R. Deussen, and W. M. Hague, “Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2018, no. 7. John Wiley and Sons Ltd, Jul-2018.
- [76] M. Hanson *et al.*, “Interventions to prevent maternal obesity before conception, during pregnancy, and post partum,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 5, no. 1, pp. 65–76, 2017.
- [77] B. E. Metzger, “International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy,” *Diabetes Care*, vol. 33, no. 3, pp. 676–682, 2010.
- [78] World Health Organization (WHO), “Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline,” *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 103, no. 3, pp. 341–363, 2014.
- [79] T. J. Mathews and B. E. Hamilton, “Mean Age of Mothers is on the Rise: United States, 2000-2014,” *NCHS Data Brief*, no. 232, pp. 1–8, 2016.
- [80] D. S. Feig and V. A. Palda, “Type 2 diabetes in pregnancy: A growing concern,” *Lancet*, vol. 359, no. 9318, pp. 1690–1692, 2002.
- [81] M. I. Ibrahim, A. Hamdy, A. Shafik, S. Taha, M. Anwar, and M. Faris, “The role of adding metformin in insulin-resistant diabetic pregnant women: A randomized controlled trial,” *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 289, no. 5, pp. 959–965, 2014.
- [82] R. C. E. Hughes and J. A. Rowan, “Pregnancy in women with type 2 diabetes: Who takes metformin and what is the outcome?,” *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 61, no. 8, pp. 494–495, 2006.

- [83] J. A. Ainuddin, N. Karim, S. Zaheer, S. S. Ali, and A. A. Hasan, "Metformin treatment in type 2 diabetes in pregnancy: An active controlled, parallel-group, randomized, open label study in patients with type 2 diabetes in pregnancy," *J. Diabetes Res.*, vol. 2015, 2015.
- [84] B. C. J. M. Fauser *et al.*, "Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome," *Hum. Reprod.*, vol. 19, no. 1, pp. 41–47, 2004.
- [85] S. M. Carlsen, P. Romunostad, and G. Jacobsen, "Early second-trimester maternal hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: A prospective study," *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 84, no. 2, pp. 117–121, 2005.
- [86] J. A. Steier, M. Ulstein, and O. L. Myking, "Human chorionic gonadotropin and testosterone in normal and preeclamptic pregnancies in relation to fetal sex," *Obstet. Gynecol.*, vol. 100, no. 3, pp. 552–556, 2002.
- [87] S. Hyer, J. Balani, and H. Shehata, "Metformin in pregnancy: Mechanisms and clinical applications," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 7, 2018.
- [88] R. Wang *et al.*, "Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: Systematic review and network meta-analysis," *BMJ*, vol. 356, pp. 1–11, 2017.
- [89] E. Vanky, K. Å. Salvesen, R. Heimstad, K. J. Fougner, P. Romundstad, and S. M. Carlsen, "Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: Results of a randomized study," *Hum. Reprod.*, vol. 19, no. 8, pp. 1734–1740, 2004.
- [90] E. Vanky *et al.*, "Metformin Versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: A randomized, controlled multicenter study," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 12, pp. 448–455, 2010.
- [91] T. S. Løvvik *et al.*, "Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary

- syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial," *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 7, no. April, 2019.
- [92] A. Hjorth-Hansen *et al.*, "Fetal growth and birth anthropometrics in metformin-exposed offspring born to mothers with PCOS," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 103, no. 2, pp. 740–747, 2018.
- [93] M. Foretz, B. Guigas, L. Bertrand, M. Pollak, and B. Viollet, "Metformin: From mechanisms of action to therapies," *Cell Metab.*, vol. 20, no. 6, pp. 953–966, 2014.
- [94] J. L. Baker, L. W. Olsen, and T. I. A. Sørensen, "Weight at birth and all-cause mortality in adulthood," *Epidemiology*, vol. 19, no. 2, pp. 197–203, 2008.
- [95] L. G. E. Hanem *et al.*, "Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 103, no. 4, pp. 1612–1621, 2018.
- [96] A. García-Patterson, I. Gich, S. B. Amini, P. M. Catalano, A. De Leiva, and R. Corcoy, "Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: Three changes of direction," *Diabetologia*, vol. 53, no. 3, pp. 446–451, 2010.
- [97] K. Cyganek, T. Klupa, M. Szopa, B. Kutra, and M. T. Malecki, "Medical care of pregnant women with type 1 diabetes: Current guidelines and clinical practice," *Pol. Arch. Med. Wewn.*, vol. 123, no. 1–2, pp. 59–65, 2013.
- [98] F. Ping, M. Deng, X. Zhai, Y. Song, and X. Xiao, "Real-World Experience of Adding Metformin in Pregnant Women with Type 1 Diabetes in a Chinese Population: A Retrospective Cohort," *Diabetes Ther.*, vol. 10, no. 3, pp. 1089–1097, 2019.
- [99] J. Weng *et al.*, "Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study," *BMJ*, vol. 360, p. j5295, 2018.

- [100] R. K. Singh, B. Gupta, K. Tripathi, and S. K. Singh, "Anti oxidant potential of Metformin and Pioglitazone in Type 2 Diabetes Mellitus: Beyond their anti glycemc effect," *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.*, vol. 10, no. 2, pp. 102–104, 2016.
- [101] American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy, "Hypertension in Pregnancy Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy," *Obstet. Gynecol.*, vol. 122, no. 5, pp. 1122–1131, 2013.
- [102] C. W. Redman and I. L. Sargent, "Latest advances in understanding preeclampsia," *Science*, vol. 308, no. 5728. pp. 1592–1594, 2005.
- [103] S. Butalia, A. Zakariasen, E. Aitken, A. Lodha, L. Donovan, and L. Gutierrez, "Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis," *Diabet. Med.*, vol. 34, no. 1, pp. 27–36, 2016.
- [104] E. Kalafat, Y. E. Sukur, A. Abdi, B. Thilaganathan, and A. Khalil, "Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials," *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 52, no. 6, pp. 706–714, 2018.
- [105] NICE (National Insitute for Health and Care Excellence)- guideline [NG3], "Diabetes in pregnancy from pre-conception to the postnatal period," 2015.
- [106] The American College of Obsetricians and and Gynecologists, "Practice Bulletin No. 137. American College of Obstetricians and Gynaecology," *Obs. Gynecol*, vol. 122, no. 2, pp. 406–416, 2013.
- [107] M. Hod *et al.*, " The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care # ," *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 131, pp. S173–S211, 2015.

- [108] I. Blumer *et al.*, “Diabetes and pregnancy: An endocrine society clinical practice guideline,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, no. 11, pp. 4227–4249, 2013.
- [109] American Diabetes Association, “Management of Diabetes in Pregnancy,” *Diabetes Care*, vol. 40, no. January, pp. 114–119, 2017.
- [110] IDF, “Global Guideline on Pregnancy and Diabetes.,” *Int. Diabetes Fed.*, pp. 1–36, 2009.
- [111] T. Wouldes, V. Obolonkin, M. Battin, W. M. Hague, J. A. Rowan, and E. C. Rush, “Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU): Body composition at 2 years of age,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 10, pp. 2279–2284, 2011.
- [112] J. A. Rowan *et al.*, “Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-up (MiG TOFU): Body Composition and Metabolic Outcomes at 7-9 Years of Age,” *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 73, no. 10, pp. 565–567, 2018.
- [113] H. Ijäs, M. Vääräsmäki, T. Saarela, R. Keravuo, and T. Raudaskoski, “A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: Growth and development of the children at the age of 18 months,” *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 122, no. 7, pp. 994–1000, 2015.
- [114] J. L. Tarry-Adkins, C. E. Aiken, and S. E. Ozanne, “Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis,” *PLOS Med.*, vol. 16, no. 8, p. e1002848, 2019.
- [115] L. S. Adair and T. J. Cole, “Rapid child growth raises blood pressure in adolescent boys who were thin at birth,” *Hypertension*, vol. 41, no. 3 I, pp. 451–456, 2003.
- [116] N. J. Crowther, N. Cameron, J. Trusler, and I. P. Gray, “Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight gain in seven-year-old children,” *Diabetologia*, vol. 41, no. 10, pp. 1163–1167, 1998.

- [117] J. G. Eriksson, T. Forsén, J. Tuomilehto, P. D. Winter, C. Osmond, and D. J. P. Barker, "Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: Longitudinal study," *Br. Med. J.*, vol. 318, no. 7181, pp. 427–431, Feb. 1999.
- [118] K. K. L. Ong, M. L. Ahmed, D. B. Dunger, P. M. Emmett, and M. A. Preece, "Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: Prospective cohort study," *Br. Med. J.*, vol. 320, no. 7240, pp. 967–971, 2000.
- [119] R. L. Goldenberg, E. M. McClure, M. S. Harrison, and M. Miodovnik, "Diabetes during Pregnancy in Low- and Middle-Income Countries," *Am. J. Perinatol.*, vol. 33, no. 13, pp. 1227–1235, 2016.
- [120] R. S. Lindsay and M. R. Loeken, "Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties," *Diabetologia*, vol. 60, no. 9, pp. 1612–1619, 2017.
- [121] L. A. Barbour *et al.*, "A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 219, no. 4, pp. 367.e1-367.e7, Oct. 2018.
- [122] T. A. Wouldes, M. Battin, S. Coat, E. C. Rush, W. M. Hague, and J. A. Rowan, "Neurodevelopmental outcome at 2 years in offspring of women randomised to metformin or insulin treatment for gestational diabetes," *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, vol. 101, no. 6, pp. F488–F493, Nov. 2016.
- [123] P. Kristiina Tertti, MD, PhD, Eeva Eskola, MA, Tapani Rönnemaa, MD, PhD, Leena Haataja, MD, "Neurodevelopment of Two-Year-Old Children Exposed to Metformin and Insulin in Gestational Diabetes Mellitus," *J. Dev. Behav. Pediatr.*, vol. 35, pp. 752–757, 2015.
- [124] X. M. Zhen, X. Li, and C. Chen, "Longer-term outcomes in offspring of GDM mothers treated with metformin versus insulin," *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 144, pp. 82–92, 2018.