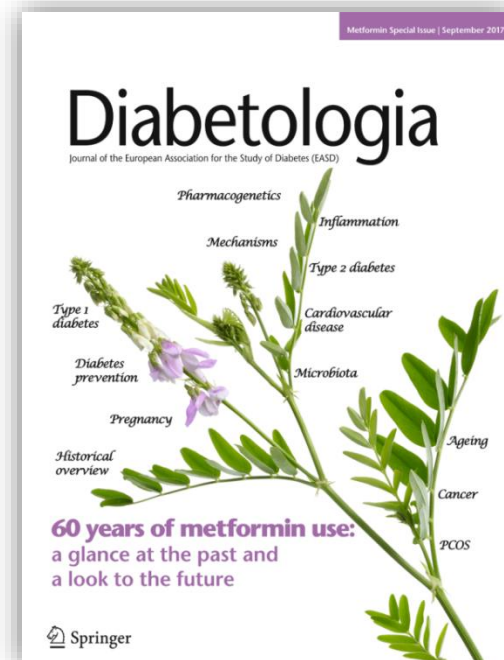


Cukrzyca ciążowa i metformina



Para mieszana chyba bardzo zgrana?



Mariusz Dąbrowski
 Uniwersytet Rzeszowski
Poradnia Diabetologiczna
NZOZ „beta-Med” Rzeszów

Konflikt interesów

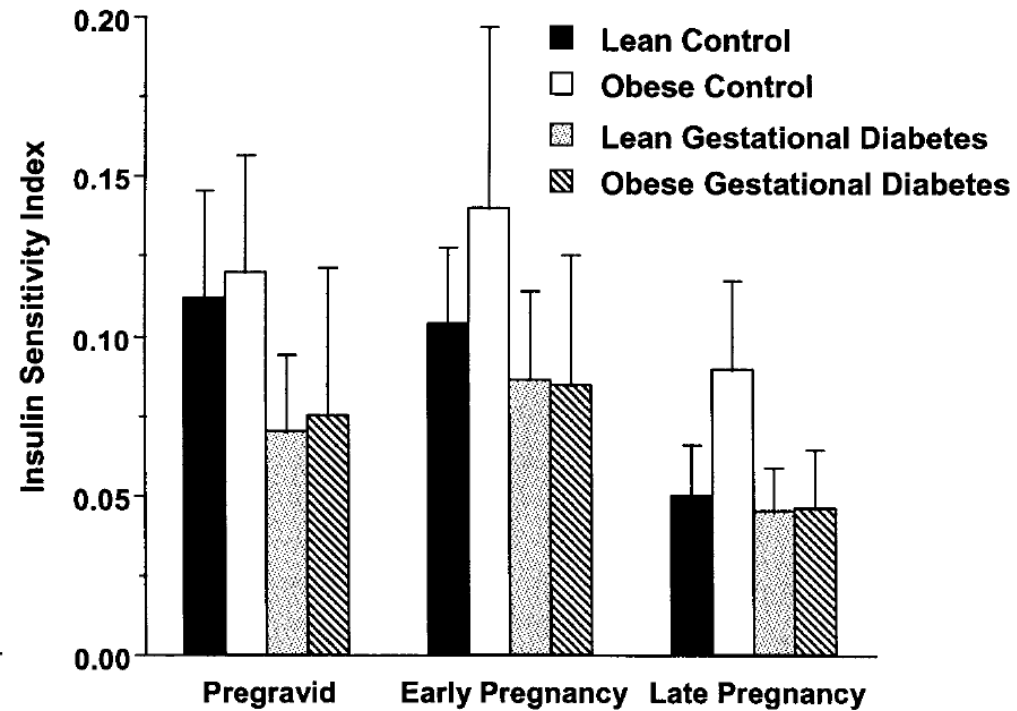
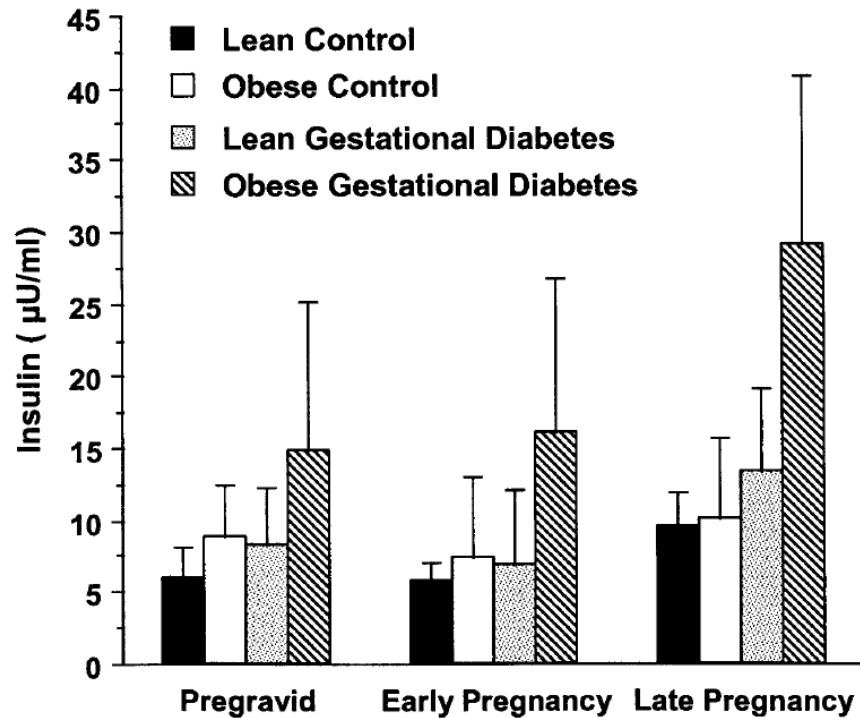
- **Honoraria za wykłady:**
 - Abbott; Astra Zeneca; Berlin-Chemie; Boehringer Ingelheim; Bioton; Eli Lilly; Janssen-Cilag; Krka; MSD; Novartis; Novo Nordisk; Roche; Sanofi-Aventis; Servier; Wörwag Pharma; ...
- **Udział w kongresach i konferencjach naukowych:**
 - MSD; Sanofi Aventis; Servier;



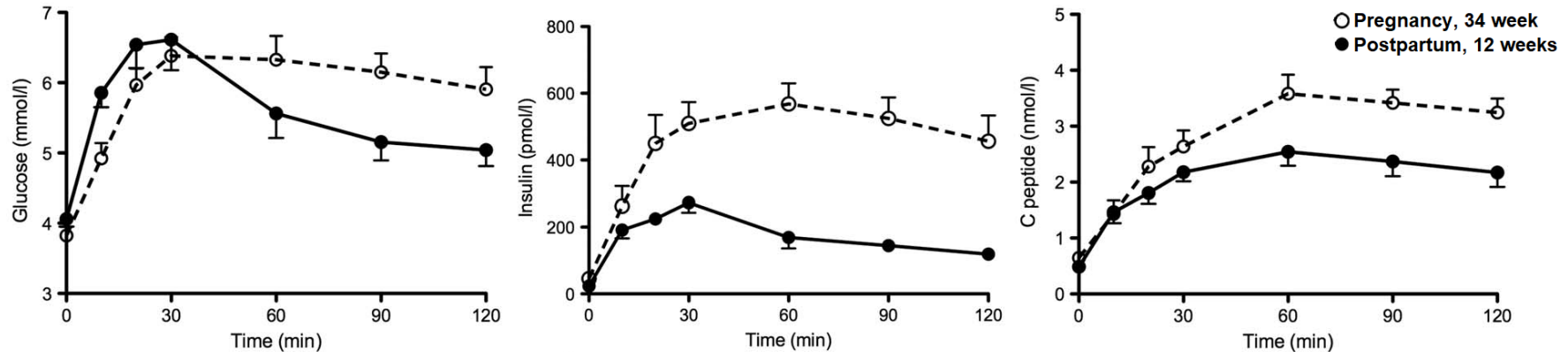
Glikemia i insulinemia w ciąży fizjologicznej i powikłanej GDM

Czyli patofizjologiczne podstawy dla zastosowania metforminy w ciąży

Insulinemia i insulinowrażliwość u kobiet z GDM i NGT w zależności od masy ciała



Parametry metaboliczne u kobiet bez GDM w 34 tygodniu ciąży i 3 miesiące po porodzie



	1st MR (34 weeks pregnant)	2nd MR (12 weeks postpartum)	p-value
Fasting glucose (mmol/l)	3.8 ± 0.1	4.1 ± 0.1	0.14
Fasting insulin (pmol/l)	46.2 ± 6.0	24.0 ± 2.6	<0.01
HOMA	1.3 ± 0.2	0.7 ± 0.1	<0.01
Total cholesterol (mmol/l)	7.3 ± 0.2	5.5 ± 0.3	<0.01
HDL-C (mmol/l)	1.8 ± 0.2	2.1 ± 0.2	0.4
LDL-C (mmol/l)	4.8 ± 0.4	3.5 ± 0.3	0.02
VLDL-C (mmol/l)	0.6 ± 0.1	0.1 ± 0.06	<0.01
Total triglyceride (mmol/l)	2.3 ± 0.2	0.8 ± 0.06	<0.01
LDL-TG (mmol/l)	0.8 ± 0.1	0.1 ± 0.03	<0.01
VLDL-TG (mmol/l)	0.9 ± 0.1	0.3 ± 0.03	<0.01
NEFA (mmol/l)	0.4 ± 0.03	0.4 ± 0.03	0.90
HbA _{1c} (mmol/mol)	34.3 ± 0.8	35.2 ± 1.1	0.18

Dlaczego u jednych kobiet rozwija się GDM, a u innych nie?

- **Fizjologiczna ciąża jest stanem narastającej insulinooporności z obecnością zaburzeń typowych dla zespołu metabolicznego:**
 - Wzrost glikemii
 - Wzrost triglicerydemii
 - Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji HDL
- **Determinanty wystąpienia GDM nie są do końca poznane, a potencjalne znaczenie mogą mieć:**
 - Hormony i cytokiny wydzielane przez łożysko
 - Matczyne przedciążowe środowisko metaboliczne
 - Aktywność fizyczna w czasie ciąży
 - Dieta w czasie ciąży

Czynniki ryzyka hiperglikemii w ciąży

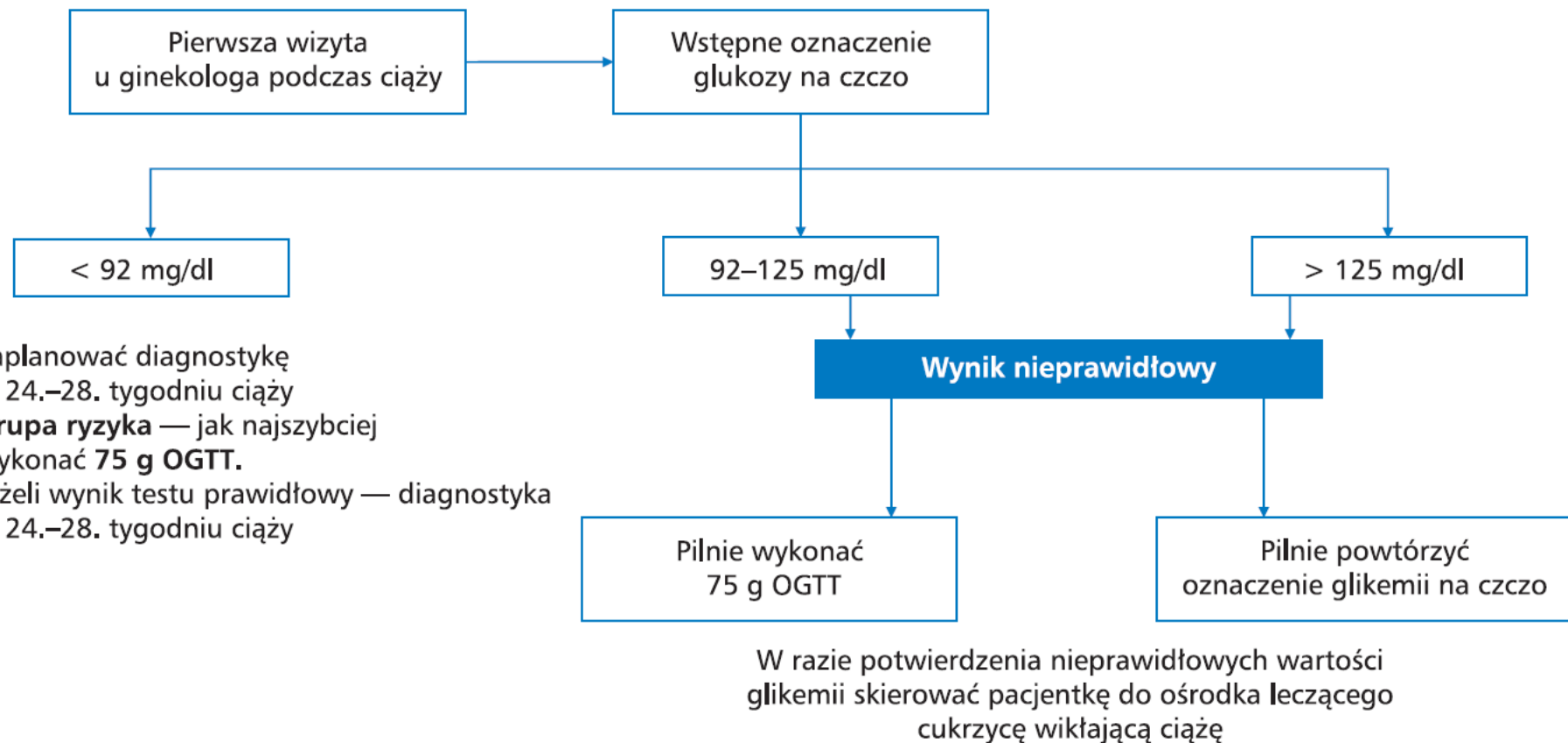
- Ciąża po 35 roku życia
- W wywiadzie porody dzieci o dużej masie ciała (>4 kg)
- Urodzenie noworodka z wadą rozwojową
- Zgony wewnątrzmaciczne w wywiadzie
- Nadciśnienie tętnicze
- Nadwaga lub otyłość
- Rodzinny wywiad w kierunku cukrzycy typu 2
- Przebycie cukrzycy ciążowej w poprzednich ciążach
- Wielorództwo
- Zespół policystycznych jajników

Hiperglikemia w ciąży

- Hiperglikemia po raz pierwszy wykryta w trakcie ciąży powinna być rozpoznawana i klasyfikowana według zaleceń WHO (2013):
 - Cukrzyca w ciąży - gdy spełnione są ogólne warunki rozpoznania cukrzycy
 - **Cukrzyca ciążowa (GDM, gestational diabetes mellitus) - gdy spełnione jest przynajmniej jedno z kryteriów:**

Czas wykonania oznaczenia	Stężenie glukozy w osoczu	
	[mg/dl]	[mmol/l]
Na czczo	92–125	5,1–6,9
60. minuta	≥ 180	$\geq 10,0$
120. minuta	153–199	8,5–11,0

Diagnostyka cukrzycy ciążowej



Jak często występuje GDM?

To zależy od kryteriów diagnostycznych

Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis

Table 2 – Mean prevalence of GDM by several moderator variables.

Variable	k	n	Prevalence
Mean age (years)			
30.7 and below	9	122,648	4.3%
30.8 and above	9	43,327	9.6%
Diagnostic criteria			
NDDG	4	11,927	5.3%
Carpenter Coustan	15	47,502	6.9%
EASD 2 h only	4	299,153	1.4%
IADPSG	10	46,557	14.1%

TABLE 2 Prevalence of GDM diagnosed by IADPSG criteria stratified by maternal age.

Age, y	Total no. of women	No. of women with GDM	% of women with GDM (95% CI)
<25	151	10	6.6 (2.6–10.7)
25–29	507	37	7.3 (5.1–9.7)
30–34	479	42	8.8 (6.2–11.3)
35–39	270	45	16.7 (12.2–21.2)
≥40	71	25	35.2 (24.2–47.3)
Total	1478	159	11.1 (9.5–12.7)

Clinical characteristics	Period 1 January 2009–March 2011	Period 2 April 2011–September 2016	P value
Pregnant women (n)	5163		
Screening test	O'Sullivan 50 g/100 g OGTT	IADPSG criteria	
Total delivery (n)	1409	3754	
GDM (n)	116	691	
Prevalence of GDM (%)	8.2	18.4	< 0.0001
Mean age of GDM patients (years) ^a	32.4 ± 6	30.7 ± 5.5	0.002
GDM diagnostic test (n)	116	649	

Eades CE, Cameron DM, Evans JMM. Diabetes Res Clin Pract. 2017;129: 173–181.

Karcaaltincaba D et al. Int J Gynecol Obstet 2017; 138: 148–151.

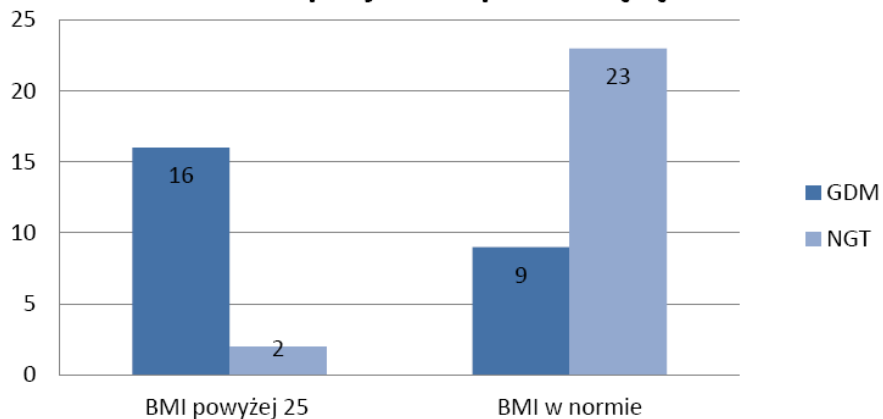
Oriot P, et al. Diabetes Metab 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2017.09.003>

Czym się różnią kobiety z GDM od kobiet z NGT?

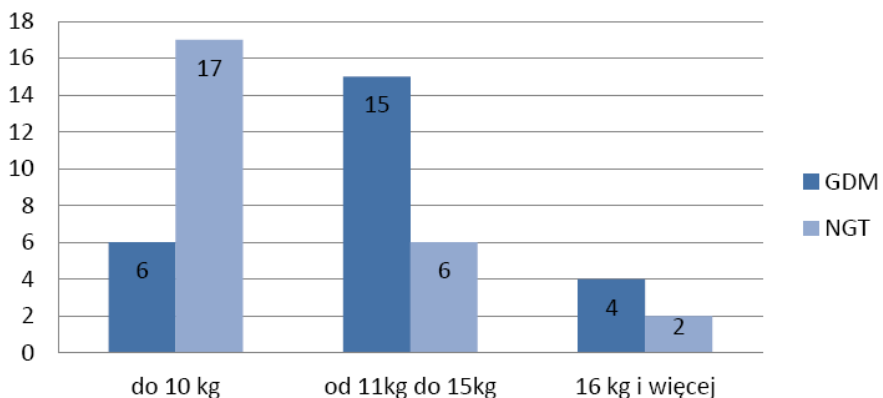
Parameter	GDM	NGT	P value
Maternal age at delivery (years)	28.8 ± 4.6	27.4 ± 4.2	0.266
Occupation			0.089
Rural/small town < 50,000 inhabitants	15	8	
City > 50,000 inhabitants	10	17	
Level of education			1.000
Secondary	7	6	
Higher	18	19	
Pre-pregnancy BMI [kg/m²]	24.47 ± 3.52	20.70 ± 2.54	< 0.001
Weight gain during pregnancy [kg]	13.12 ± 3.21	10.24 ± 3.36	0.003
Newborn birth weight [g]	3474 ± 254	3207 ± 257	< 0.001
Gestational age at delivery (weeks)	39.6 ± 1.2	39.4 ± 1.7	0.992
Family history of diabetes	12	10	0.776
Source of information on diet in pregnancy			0.048
Books	7	18	0.005
Press/brochures/guides	10	15	0.258
Internet	16	14	0.773
Training/workshop/birth school	4	13	0.017
Family/friends	11	6	0.232

Przedciążowa BMI i przyrost masy ciała w ciąży, a wystąpienie GDM

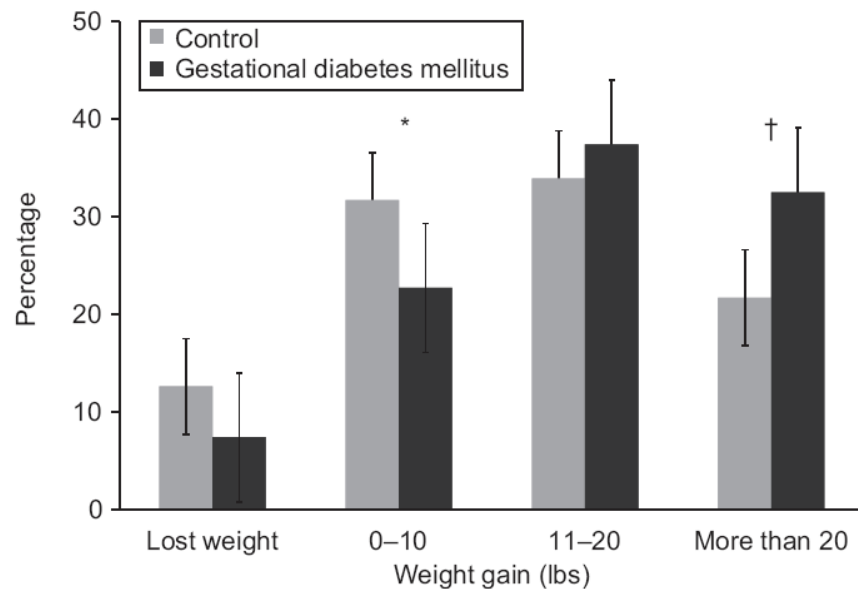
BMI pacjentek przed ciążą



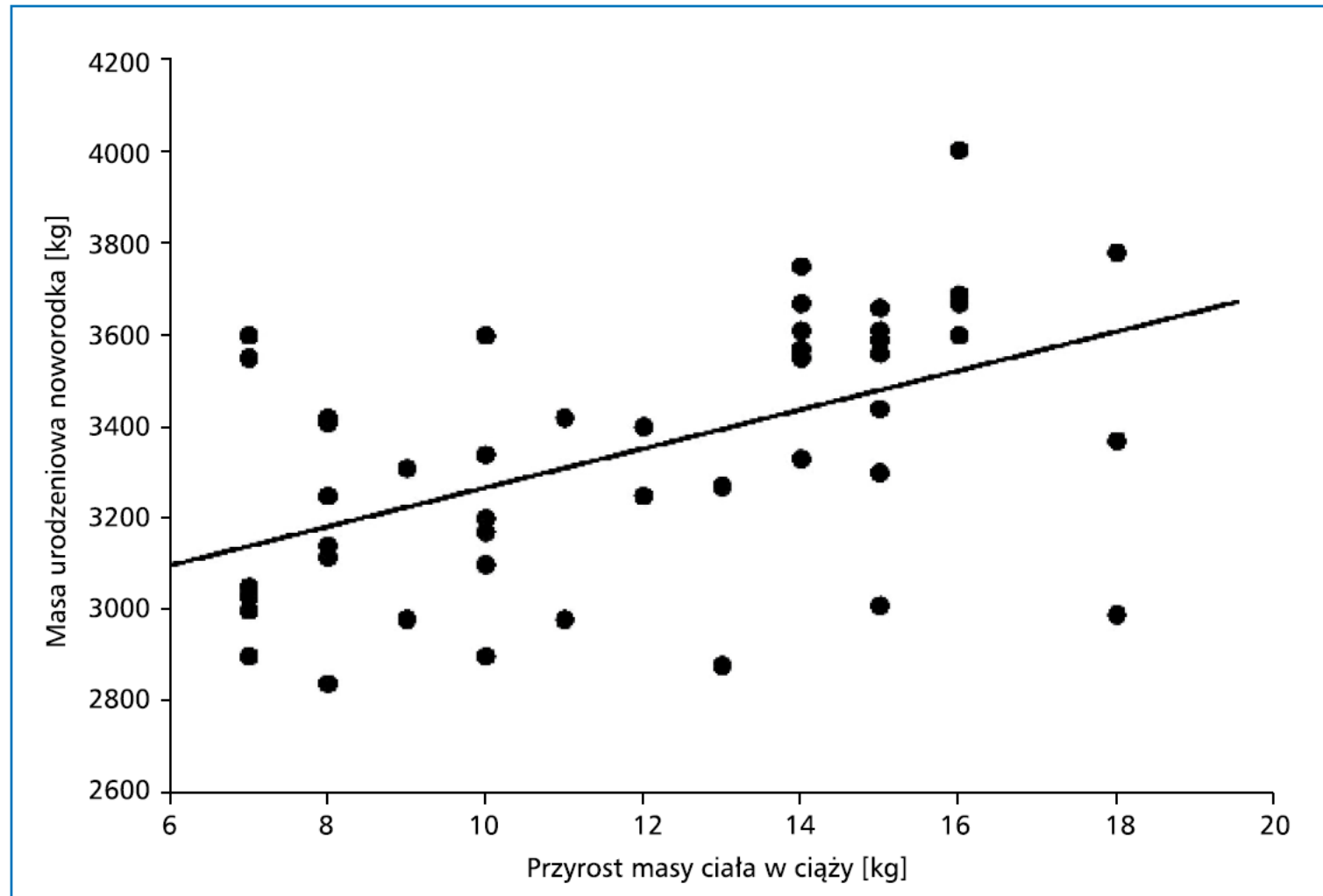
Przyrost masy ciała w ciąży



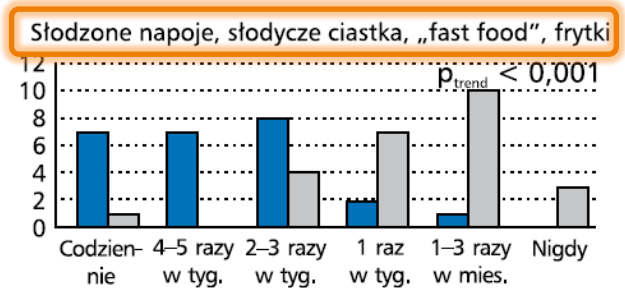
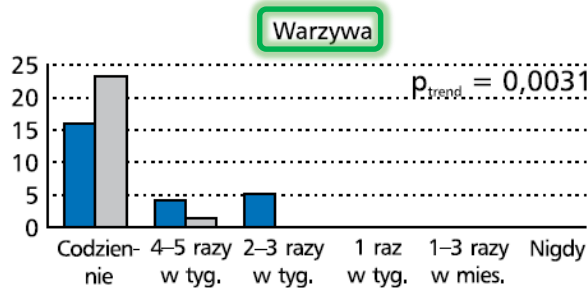
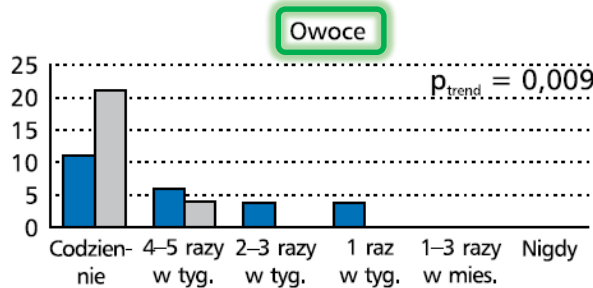
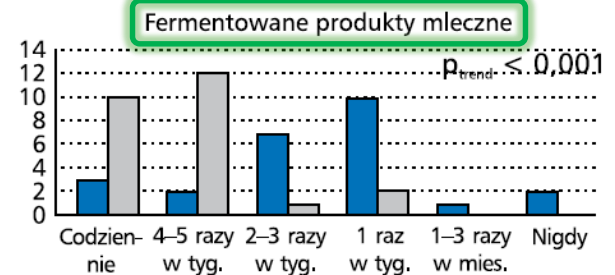
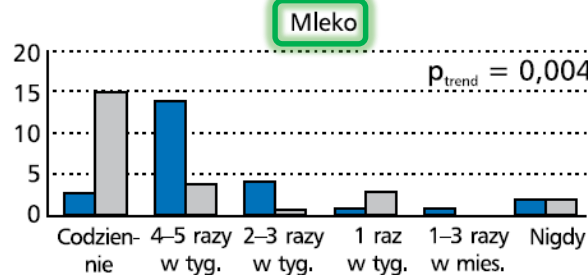
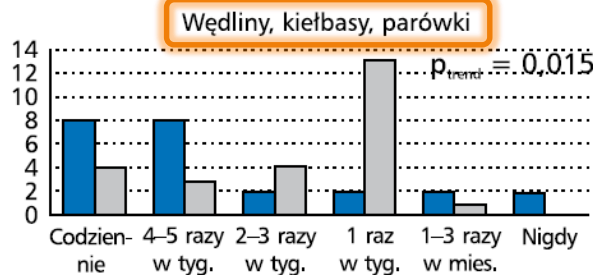
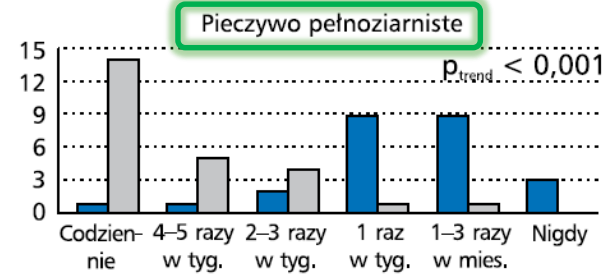
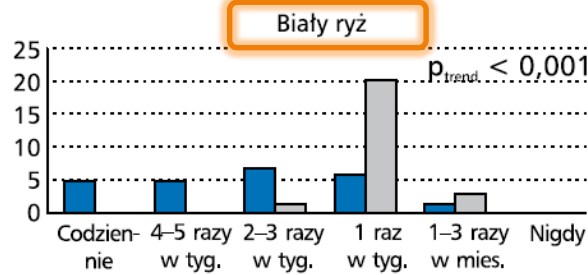
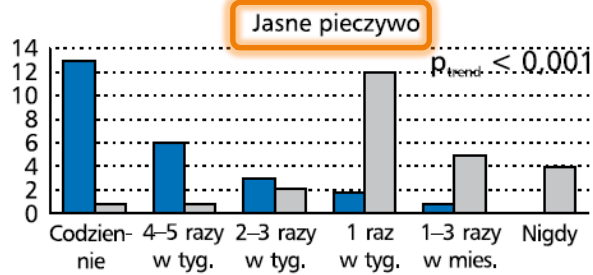
	Control (n=489)	Gestational Diabetes Mellitus (n=163)	P
Nulliparous	32.3	31.9	.92
Pregravid BMI (kg/m ²)	31.7±8.2	31.8±8.6	.88
BMI category			.94
Underweight	2.7	2.5	
Normal weight	18.2	18.4	
Overweight	25.6	23.3	
Obese	53.6	55.8	



A jak wielkość przyrostu masy ciała ciężarnej wpływa na masę urodzeniową noworodka?



A czy to, co jedzą kobiety w ciąży wpływa na ryzyko GDM?



■ GDM

■ NGT

Skutki cukrzycy ciążowej

Matczyne

• Wczesne

- Nadciśnienie tętnicze
- EPH – gestoza
- Poronienia
- Stan przedrzucawkowy
- Porody przedwczesne
- Częściej cięcie cesarskie

• Odległe

- Cukrzyca typu 2

Płodowe

• Wczesne

- Wcześnieactwo
- Makrosomia
- Zespół zaburzeń oddychania (IRDS)
- Dystocja barkowa
- Zaburzenia biochemiczne:
 - Hipoglikemia
 - Hiperbilirubinemia
 - ↓ Ca^{++} , ↓ Mg^{++}

• Odległe

- Otyłość
- Zespół metaboliczny
- Cukrzyca typu 2



Jak leczyć cukrzycę ciążową?

Co mówią na ten temat towarzystwa naukowe?
Czy wszystkie rekomendacje są takie same?

Stanowisko PTD 2017

- **Farmakoterapia cukrzycy rozpoznanej w ciąży:**
 - **Zalecaną metodą jest intensywna insulinoterapia metodą wielokrotnych wstrzyknień;**
 - Zapotrzebowanie na insulinę zmniejsza się gwałtownie po porodzie i u większości kobiet chorych na cukrzycę ciążową możliwe jest zaprzestanie podawania insuliny.
 - **Doustne leki przeciwcukrzycowe nie są obecnie rekomendowane do leczenia cukrzycy w ciąży z uwagi na fakt, że przechodzą przez łożysko i brak jest badań nad ich długoterminowym wpływem na potomstwo.**
 - U kobiet stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe zaleca się w okresie planowania ciąży lub jak najszybciej po jej rozpoznaniu rozpocząć insulinoterapię.

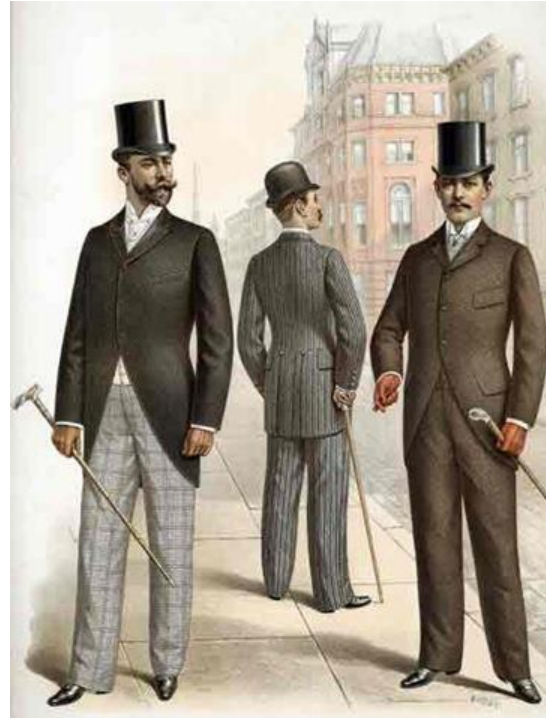
Stanowisko ADA 2017

Gestational Diabetes Mellitus

- Lifestyle change is an essential component of management of gestational diabetes mellitus and may suffice for the treatment for many women. Medications should be added if needed to achieve glycemic targets. **A**
- Insulin is the preferred medication for treating hyperglycemia in gestational diabetes mellitus, as it does not cross the placenta to a measurable extent.
Metformin and glyburide may be used, but both cross the placenta to the fetus, with metformin likely crossing to a greater extent than glyburide. All oral agents lack long-term safety data. **A**
- Metformin, when used to treat polycystic ovary syndrome and induce ovulation, need not be continued once pregnancy has been confirmed. **A**

A co rekomenduje brytyjski NICE?

NICE National Institute for
Health and Care Excellence



Diabetes in pregnancy: management
from preconception to the postnatal
period

A co rekomenduje NICE?

Safety of medicines for diabetes before and during pregnancy

- 1.1.21 Women with diabetes may be advised to use metformin^[2] as an adjunct or alternative to insulin in the preconception period and during pregnancy, when the likely benefits from improved blood glucose control outweigh the potential for harm. All other oral blood glucose-lowering agents should be discontinued before pregnancy and insulin substituted. [2008]
- 1.1.22 Be aware that data from clinical trials and other sources do not suggest that the rapid-acting insulin analogues (aspart and lispro) adversely affect the pregnancy or the health of the fetus or newborn baby. [2008]
- 1.1.23 Use isophane insulin (also known as NPH insulin) as the first choice for long-acting insulin during pregnancy. Consider continuing treatment with long-acting insulin analogues (insulin detemir or insulin glargine) in women with diabetes who have established good blood glucose control before pregnancy^[3]. [2008, amended 2015]

A co rekomenduje NICE?

Interventions

- 1.2.18 Advise women with gestational diabetes to take regular exercise (such as walking for 30 minutes after a meal) to improve blood glucose control. [new 2015]
- 1.2.19 Offer a trial of changes in diet and exercise to women with gestational diabetes who have a fasting plasma glucose level below 7 mmol/litre at diagnosis. [new 2015]
- 1.2.20 Offer metformin^[2] to women with gestational diabetes if blood glucose targets are not met using changes in diet and exercise within 1–2 weeks. [new 2015]
- 1.2.21 Offer insulin instead of metformin to women with gestational diabetes if metformin is contraindicated or unacceptable to the woman. [new 2015]
- 1.2.22 Offer addition of insulin to the treatments of changes in diet, exercise and metformin^[2] for women with gestational diabetes if blood glucose targets are not met. [new 2015]

Metformina a ciąża: ChPL

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

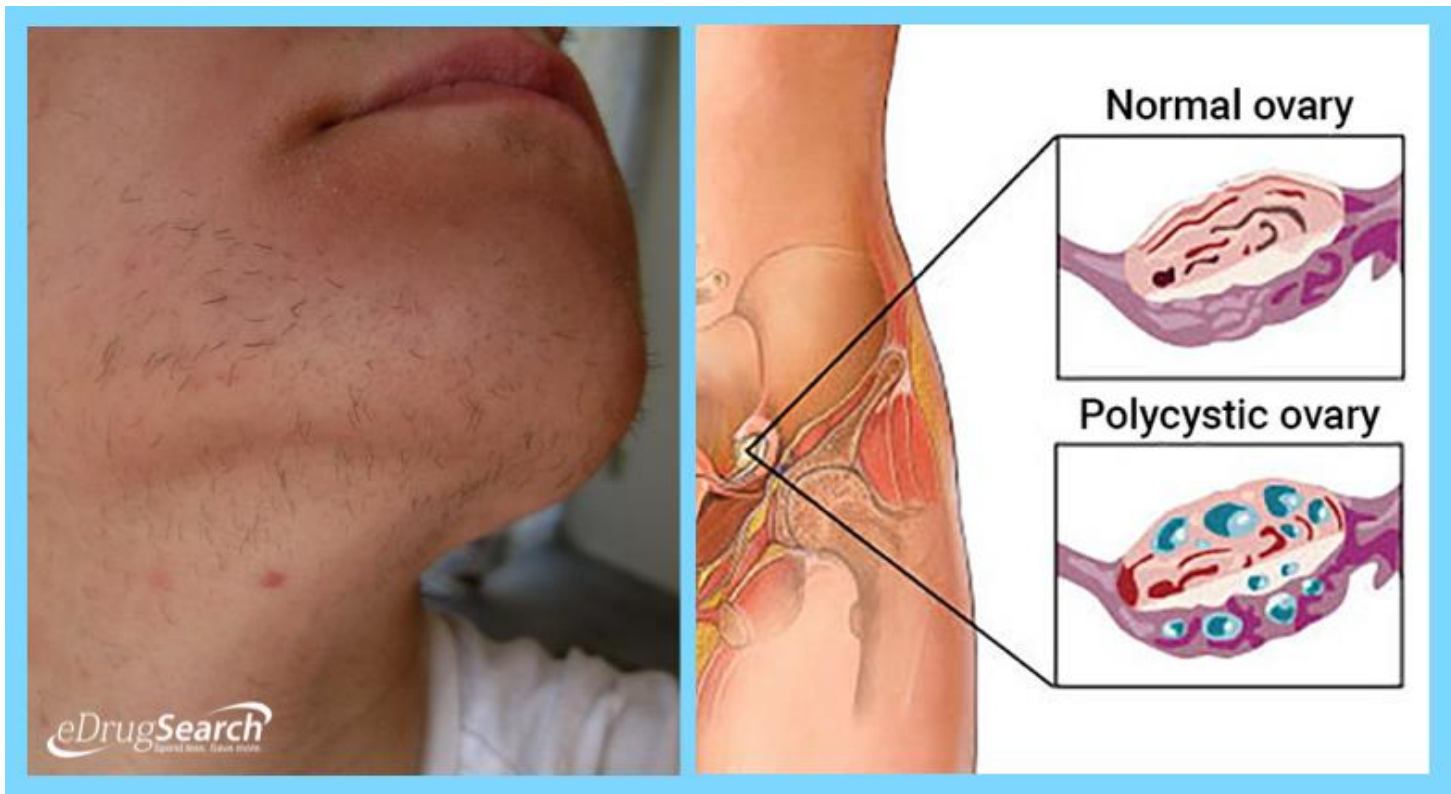
Niekontrolowana cukrzyca w czasie ciąży (cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca stała) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych i zwiększoną śmiertelnością okołoporodową.

Ograniczone dane dotyczące stosowania metforminy u kobiet w ciąży nie wskazują na zwiększone ryzyko występowania wad wrodzonych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3.).

W razie planowania ciąży jak i w czasie ciąży, zaleca się, aby cukrzycy nie leczyć metforminą, ale stosować insulinę i dążyć do utrzymania stężeń glukozy we krwi w zakresie jak najbardziej zbliżonym do prawidłowego, aby zmniejszyć ryzyko wad rozwojowych u płodu.

Laktacja

Metformina przenika do mleka kobiecego. U noworodków/niemowląt karmionych piersią nie obserwowano żadnych objawów niepożądanych. Ponieważ dostępne są jedynie ograniczone dane, nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia metforminą. Decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią, należy podjąć po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią i potencjalnego ryzyka występowania objawów niepożądanych u dziecka.



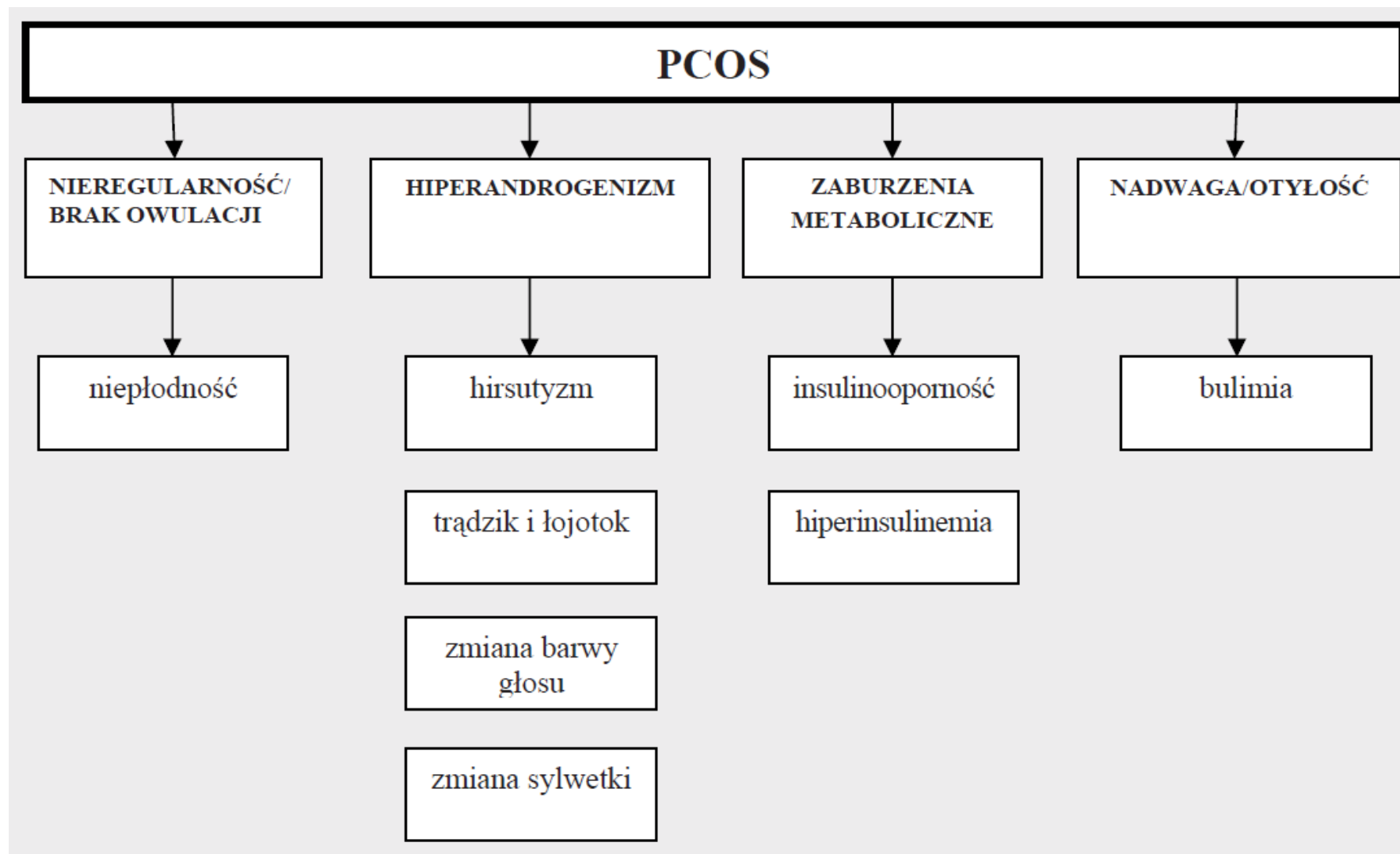
Zespół policystycznych jajników

Jaką rolę w PCOS odgrywa metformina?

Przerywać po koncepcji, czy może nie przerywać?

Co z bezpieczeństwem dla matki i dziecka?

Metformina i PCOS



Hormonalne i metaboliczne skutki PCOS

Parametry hormonalne

- **Czynnościowy hiperandrogenizm jajnikowy**
 - ↑ Testosteron
 - ↑ Androstenedion
- **Czynnościowy hiperandrogenizm nadnerczowy**
 - ↑ DHEA-S
- ↓ SHBG (Sex Hormone Binding Globulin)
- ↑ stosunek LH / FSH
- ↑ prolaktyna

Parametry metaboliczne

- ↑ Triglicerydy
- ↓ HDL-cholesterol
- ↑ kwas moczowy
- Zaburzony OGTT
- ↑ stężenie insuliny i C-peptydu na czczo
- ↓ adiponektyna
- ↑ PAI-1 i Endotelina-1 (markery zaburzonej reaktywności naczyń)
- ↑ hs-CRP

Zdrowotne skutki PCOS

Reprodukcja

- **Bezpłodność**
- **↑ ryzyko poronień**
- **↑ ryzyko GDM / preeclampsia**
- **↑ ryzyko raka endometrium (RR 3.1)**
- **Psychosocjalne**
- **Depresja i lęk**
- **Defekt kosmetyczny (hiperandrogenizm)**

Kardiometaboliczne

- **↑ ryzyko cukrzycy typu 2**
- **Nadciśnienie**
- **Dyslipidemia**
- **Zapalenie**
- **↑ ryzyko chorób sercowo-naczyniowych**
- **Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH)**
- **Bezdech senny**

Działanie metforminy w PCOS

Metabolizm

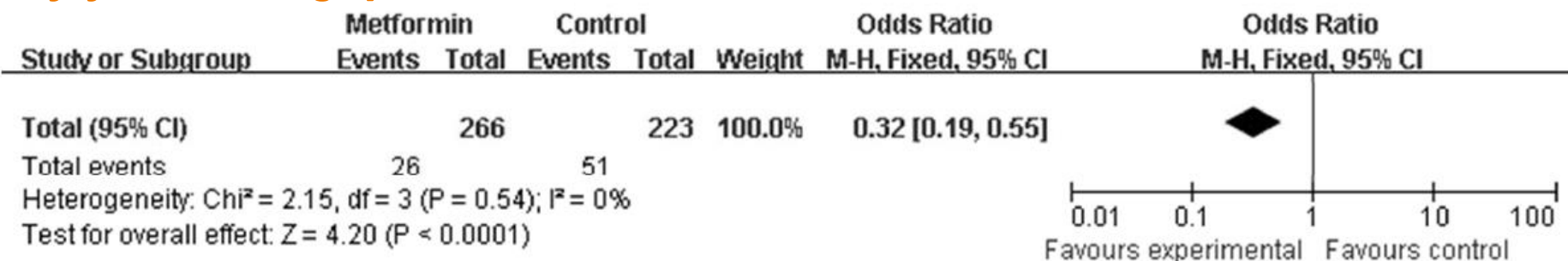
- Redukcja masy ciała
- ↓ ciśnienia tętniczego
- ↓ triglicerydów i LDL-cholesterolu ↑ HDL-cholesterolu
- ↓ trombofilii
- ↓ ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2
- ↓ sztywność naczyń i poprawa funkcji śródbłónka

Reprodukcja

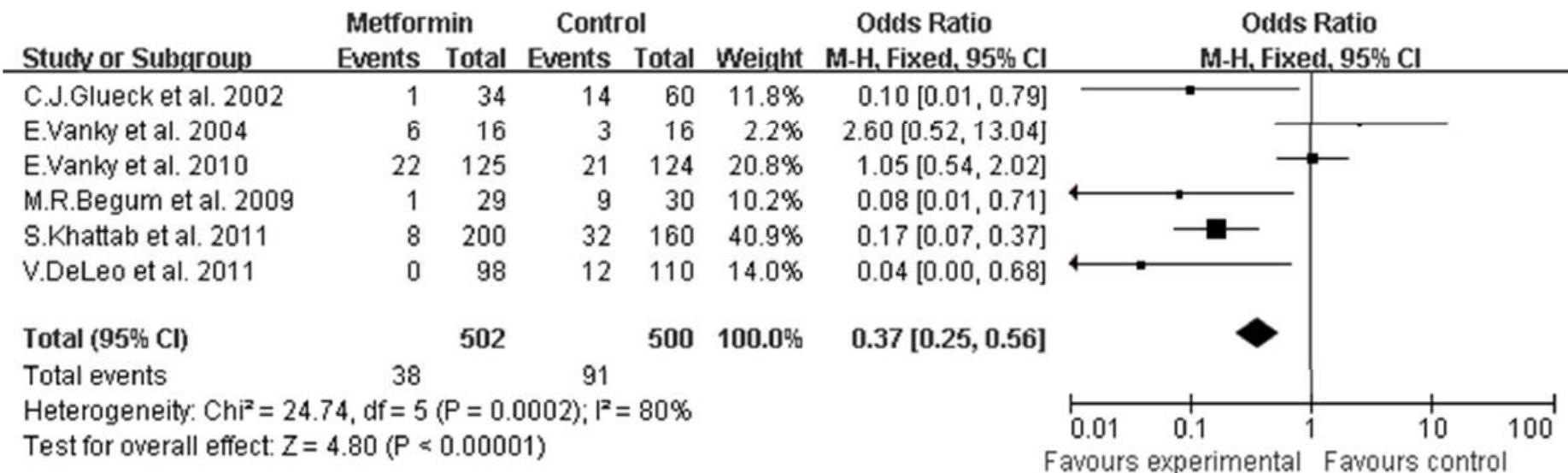
- >50% przywrócenie cyklu miesięczkowego
- Indukcja owulacji (w monoterapii lub w połączeniu z cytrynianem klomifenu)
- ↓ ryzyka hiperstymulacji jajników przez gonadotropiny
- ↑ odsetka ciąż
- ↓ ryzyka poronień
- ↓ ryzyka GDM
- **Kategoria B w ciąży (FDA)**

Metformina w ciąży u kobiet z PCOS

Ryzyko wczesnego poronienia

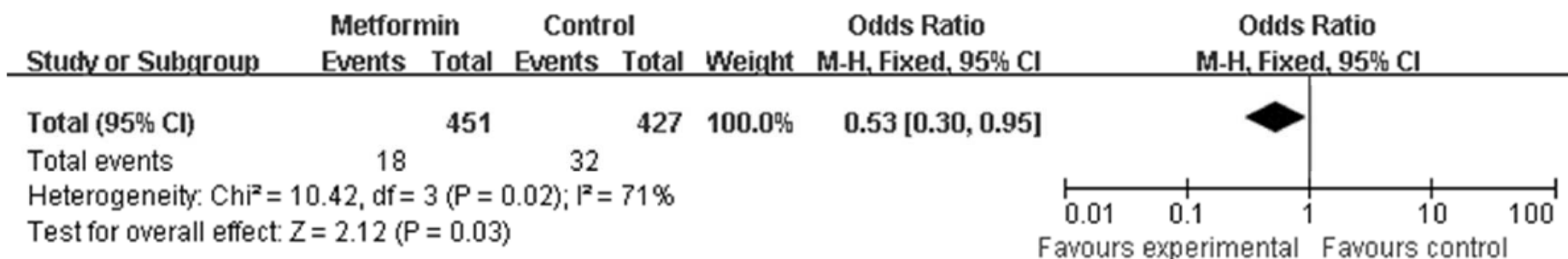


Ryzyko cukrzycy ciążowej

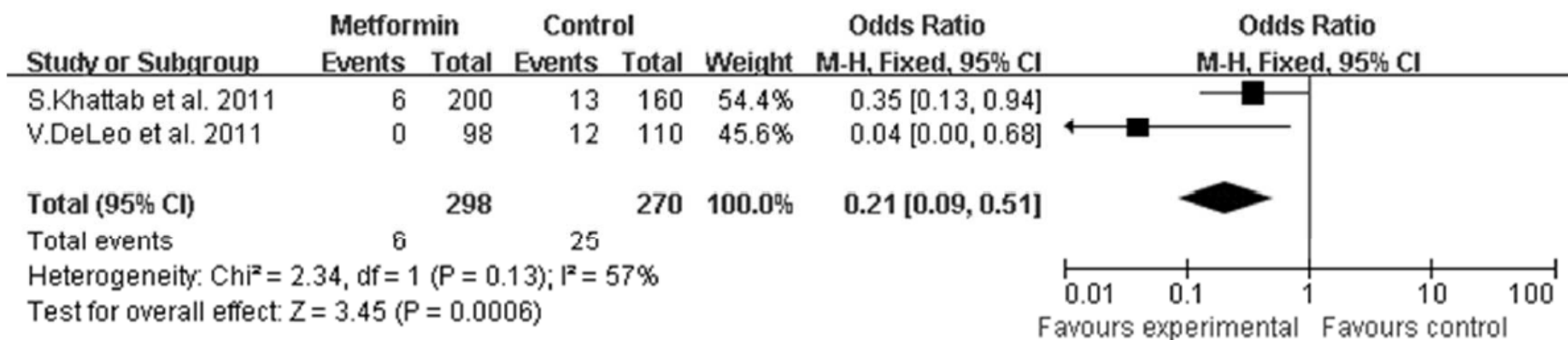


Metformina w ciąży u kobiet z PCOS

Stan przedrzucawkowy



Poród przedwczesny



Metformina w ciąży u kobiet z PCOS

Ryzyko wczesnego poronienia

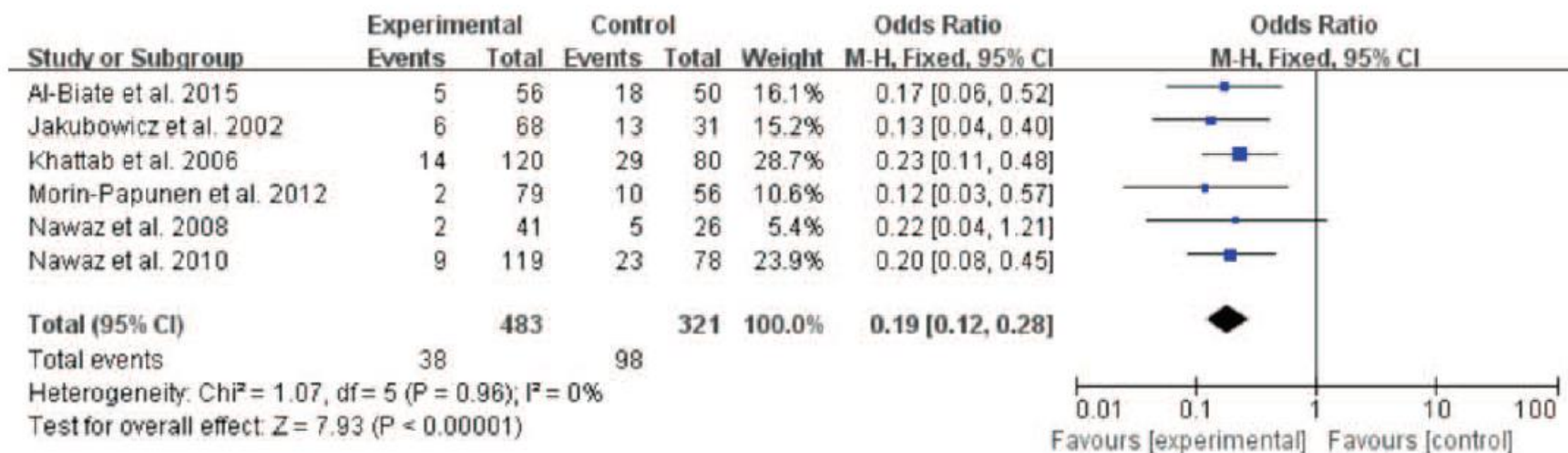


Figure 2. Meta-analysis of data about early pregnancy loss from 6 studies using a fixed-effect model. CI = confidence interval, OR = odds ratio.

Table 3

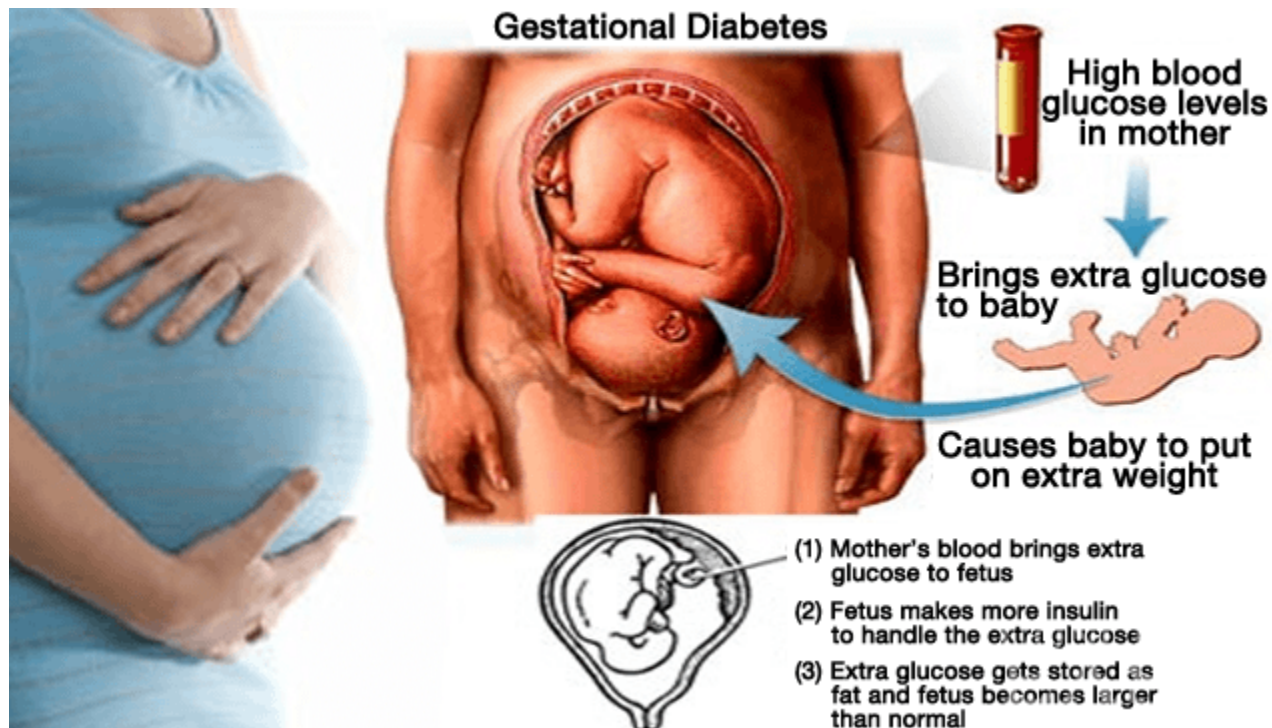
Secondary outcomes.

Outcome	No. of studies	No. of MET group	No. of control group	OR	95% CI	P	I ² (%)
Fetal malformation	3	5/277	4/199	1.11	0.30–4.13	0.88	0
PIH	4	28/403	51/282	0.22	0.13–0.38	<0.00001	48
IUGR	2	21/155	35/75	0.17	0.08–0.33	<0.00001	0
VD	4	218/370	195/333	1.13	0.81–1.56	0.48	0
CS	4	152/370	138/333	0.89	0.64–1.23	0.48	0
Nausea or gastrointestinal discomfort	2	6/35	6/43	1.28	0.37–4.37	0.70	0

CI = interval confidence, CS = cesarean section, IUGR = intrauterine growth restriction, OR = odds ratio, PIH = pregnancy-induced hypertension, VD = vaginal.

$P < 0.05$ was considered to be of statistical significance.

If substantial heterogeneity was found ($I^2 > 25\%$), a random effects model was used.



A co z metforminą w GDM?

Stosować, czy nie stosować?

Jakie mamy dowody na dzisiaj?

Skąd się wzięła odwaga Brytyjczyków?

Porównanie metforminy, insuliny i glibenklamidu w GDM

BMJ 2015;350:h102 doi: 10.1136/bmj.h102 (Published 21 January 2015)

Page 1 of 12

RESEARCH

Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis



OPEN ACCESS

Montserrat Balsells *registrar in endocrinology and nutrition*¹, Apolonia García-Patterson *registrar in endocrinology and nutrition*², Ivan Solà *associate researcher*^{3,4,5}, Marta Roqué *associate researcher*^{3,4,5}, Ignasi Gich *associate researcher*^{5,6,7}, Rosa Corcoy *assistant professor in endocrinology and nutrition*^{2,8,9}

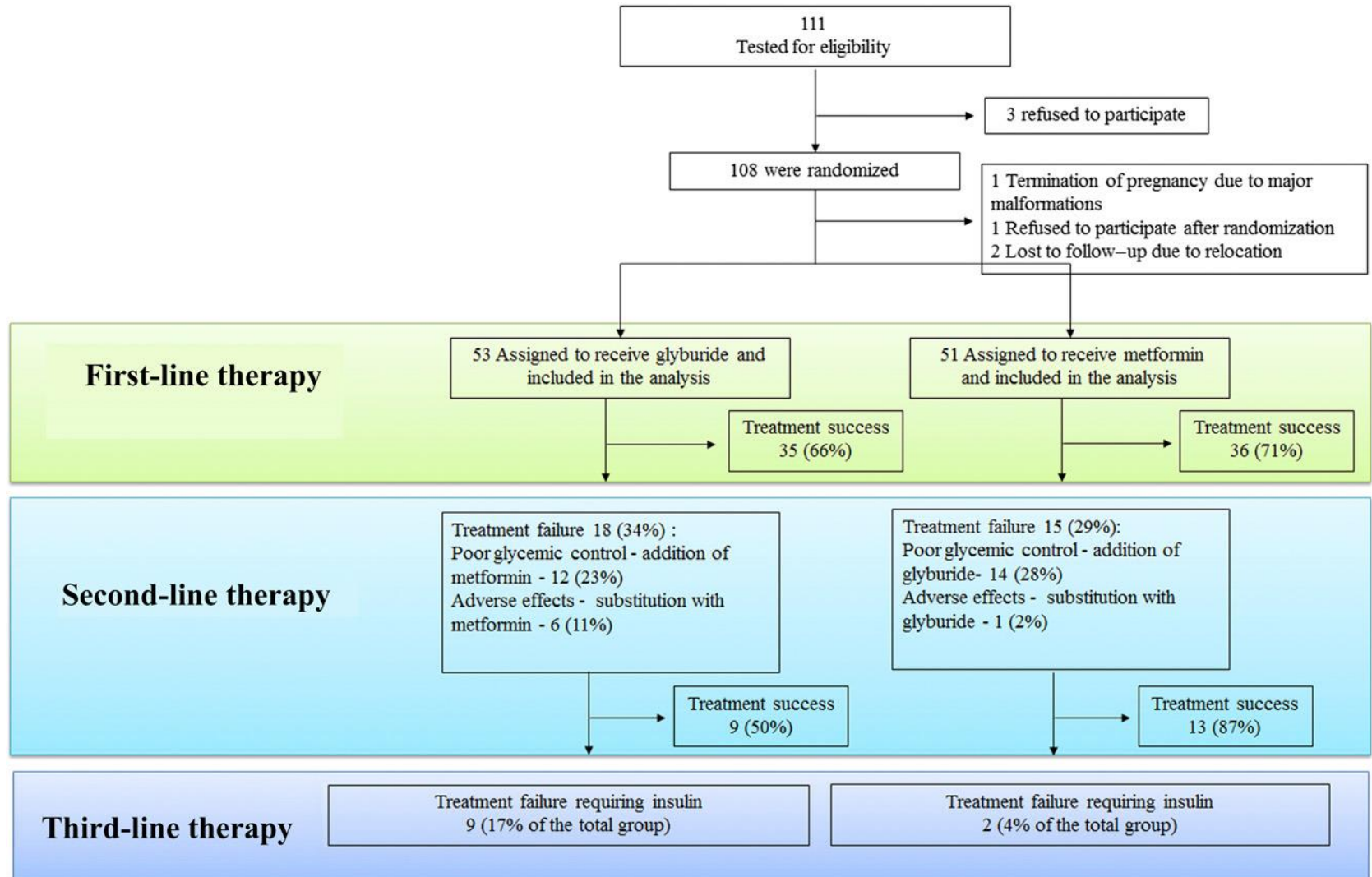
Glibenklamid vs. insulina w GDM

- Makrosomia: OR 2,62 (1,35–5,08), $p=0,004$
- Jakakolwiek hipoglikemia u noworodka: OR 2,04 (1,30–3,20), $p=0,002$
 - Ciężka hipoglikemia OR 5,31 (0,63 – 44,9), $p=0,13$
- Śmiertelność okołoporodowa: OR 1,45 (0,29–7.21), $p=0,65$

WNIOSEK:

Glibenklamid jest gorszy od insuliny w GDM

Glibenklamid vs. metformina w GDM



Metformina vs. insulina w GDM

SHORT-TERM ANTIDIABETIC TREATMENT WITH INSULIN OR METFORMIN HAS A SIMILAR IMPACT ON THE COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS REQUIRING ANTIDIABETIC AGENTS: RESULTS OF A PROSPECTIVE, RANDOMISED STUDY

Table 3. Comparison of relative risk between groups following treatment (data calculated versus metformin arm; insulin arm used as the comparator).

	RR (95% CI)	P
HbA _{1c} at term within the highest quartile	1.12 (0.55 – 2.29)	0.508
Total cholesterol at term within the highest quartile	0.76 (0.38 – 1.53)	0.355
Triglycerides at term within the highest quartile	1.75 (0.79 – 3.89)	0.136
HDL-cholesterol at term within the lowest quartile	0.98 (0.5 – 1.92)	0.626
HOMA-IR at term within the highest quartile	1.1 (0.48 – 2.53)	0.57
Gestational body weight gain within the highest quartile	0.84 (0.42 – 1.67)	0.432
Body weight increased during the treatment period	0.65 (0.24 – 1.75)	0.457
Castelli index > 4	1.24 (0.75 – 2.03)	0.271
API > 0.5	1.72 (0.5 – 5.9)	0.287

Metformina vs. insulina w GDM

DIABETICMedicine

DOI: 10.1111/dme.13150

Systematic Review or Meta-analysis

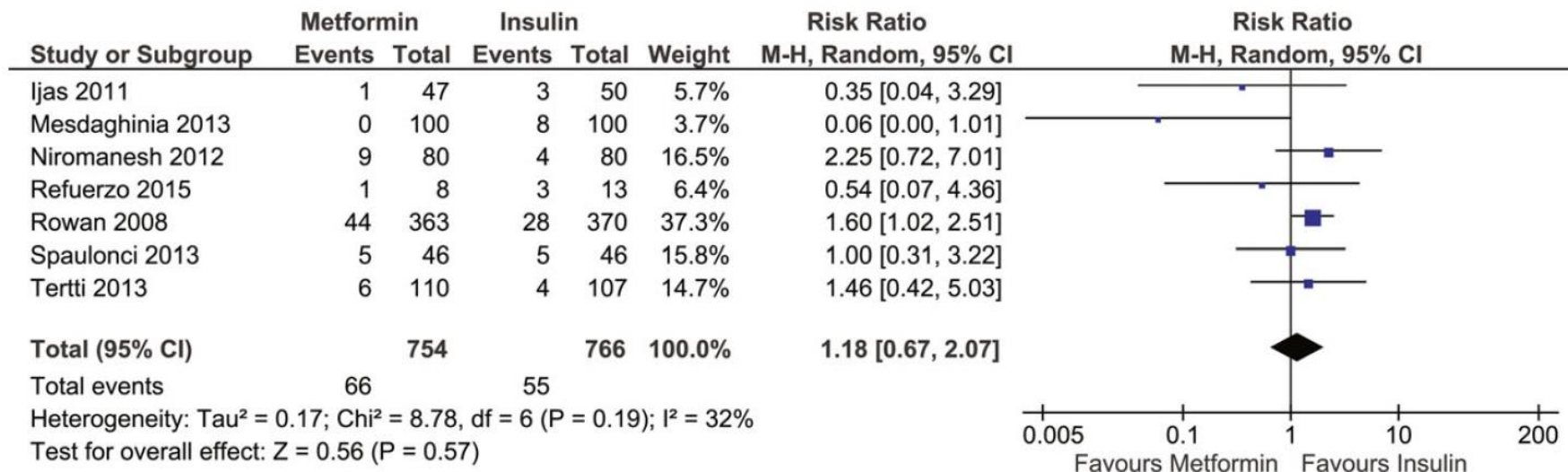
Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis

S. Butalia¹, L. Gutierrez², A. Lodha³, E. Aitken⁴, A. Zakariasen⁵ and L. Donovan^{1,5}

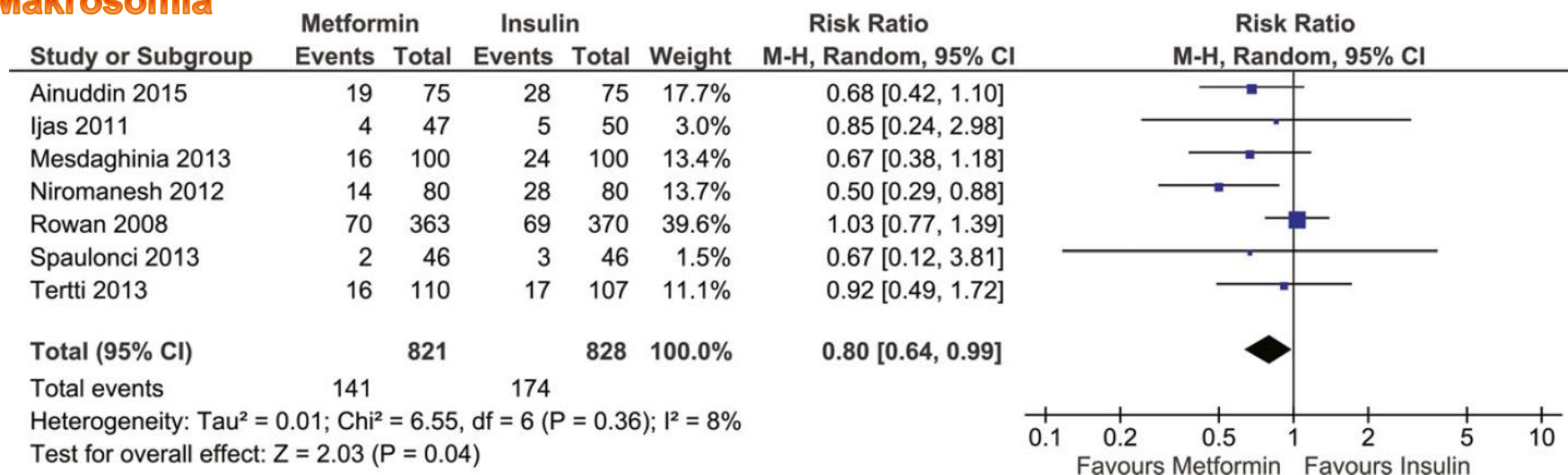
¹Department of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, ²Department of Internal Medicine, St Joseph's Hospital, Comox, British Columbia, Canada, ³Departments of Pediatrics & Community Health Sciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, ⁴Knowledge Resource Service, Alberta Health Services, Calgary, Alberta and ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Metformina vs. insulina w GDM

Poród przedwczesny

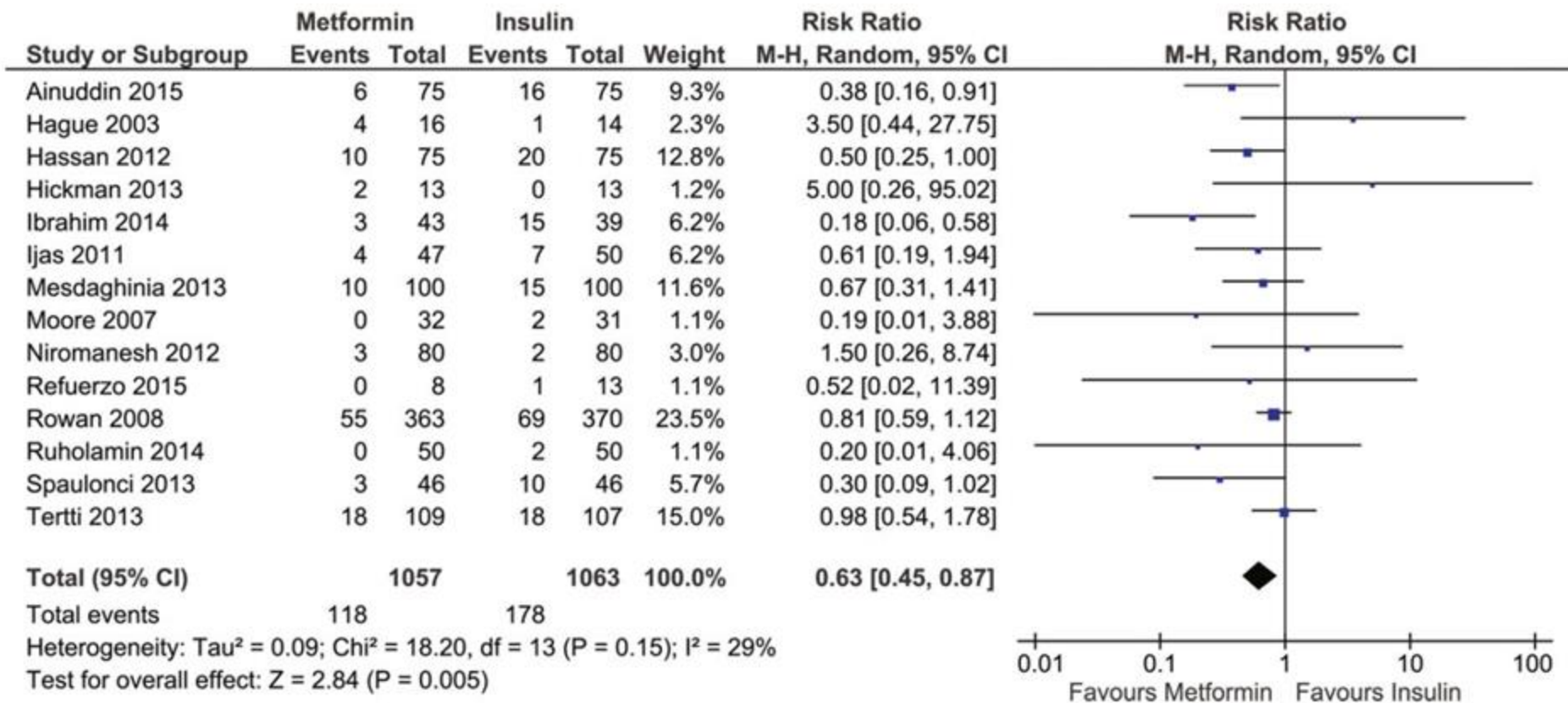


Makrosomia



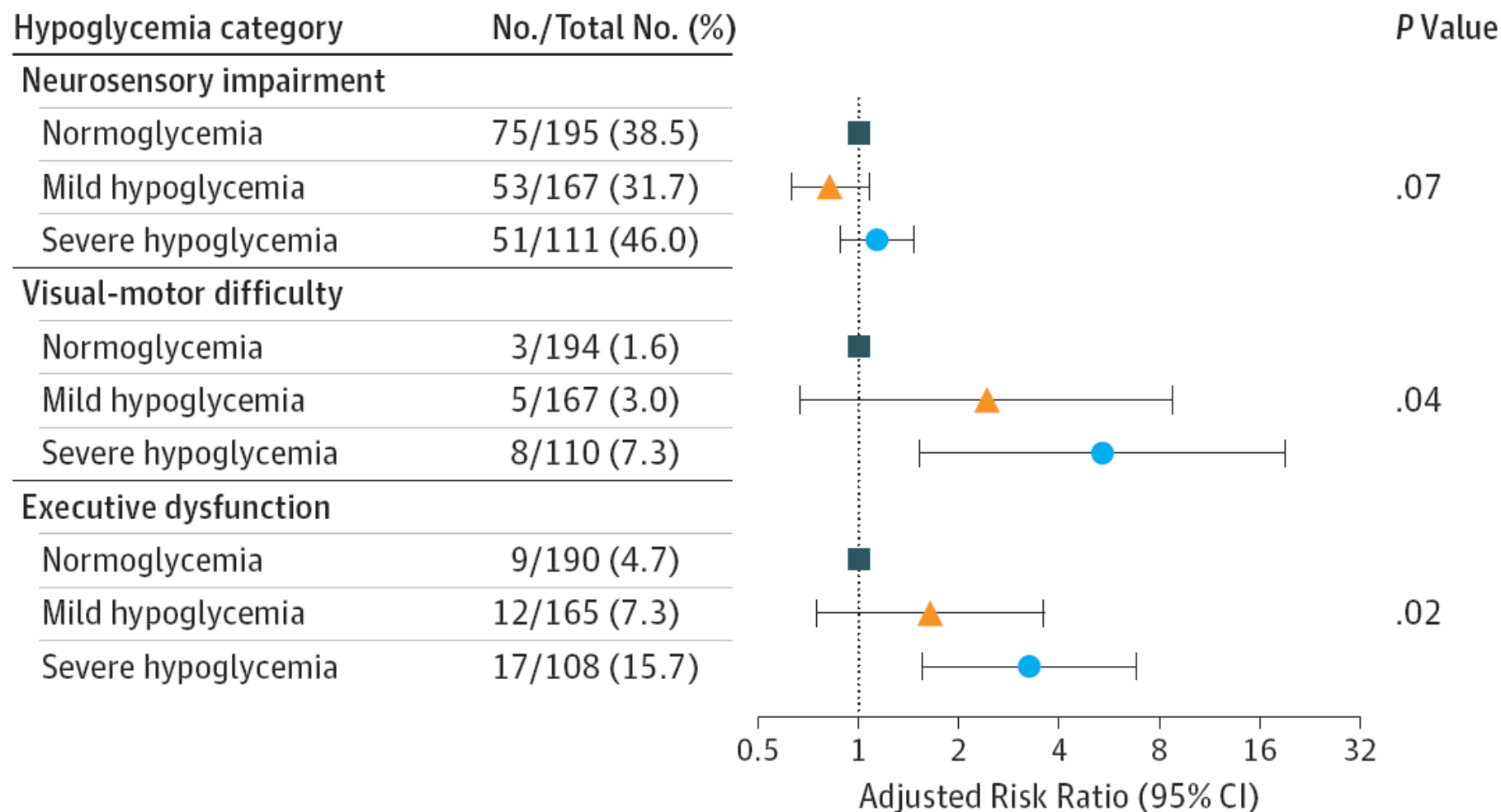
Metformina vs. insulina w GDM

Hipoglikemia u noworodka



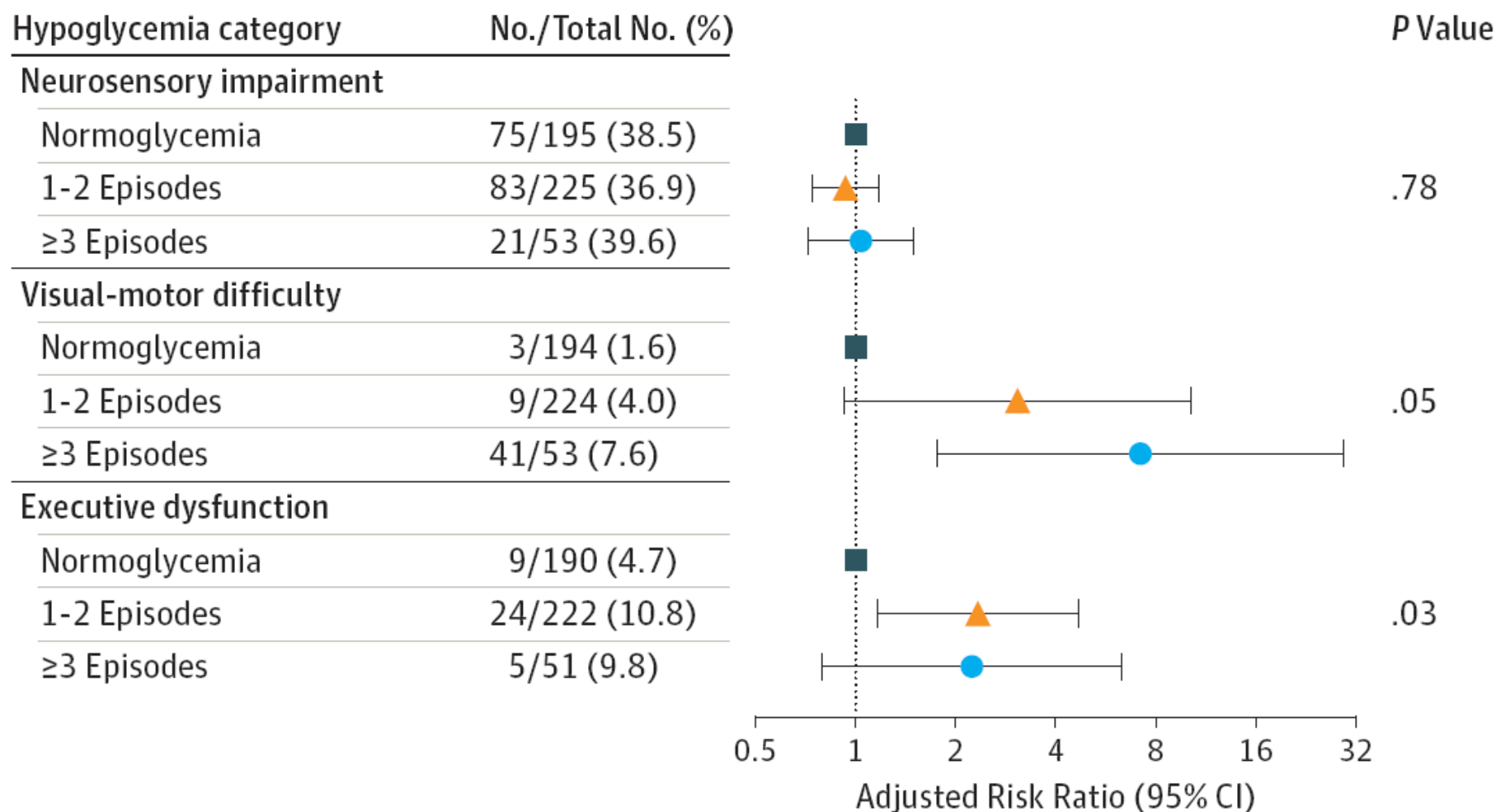
Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years

A Severity



Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years

B Frequency



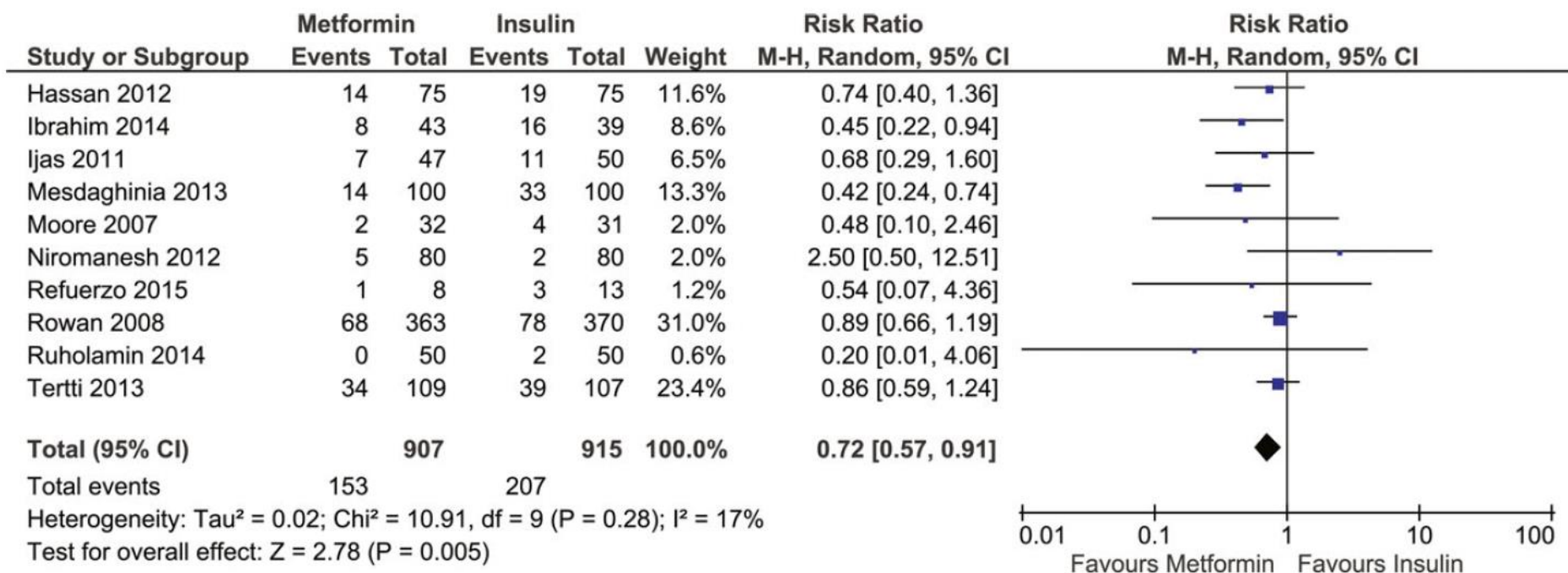
Association of Neonatal Glycemia With Neurodevelopmental Outcomes at 4.5 Years

Findings In this prospective cohort study of 477 at-risk children, neonatal hypoglycemia (<47 mg/dL) was not associated with combined neurosensory impairment at 4.5 years but was associated with impaired executive function and visual motor function. Severe, recurrent, and clinically undetected episodes increased this risk.

Meaning Neonatal hypoglycemia may increase the risk of impaired executive function and visual motor function in a dose-dependent fashion, even if not detected clinically, and may thus influence later learning; randomized trials to determine optimal intervention thresholds need to assess neurodevelopment at least to school age.

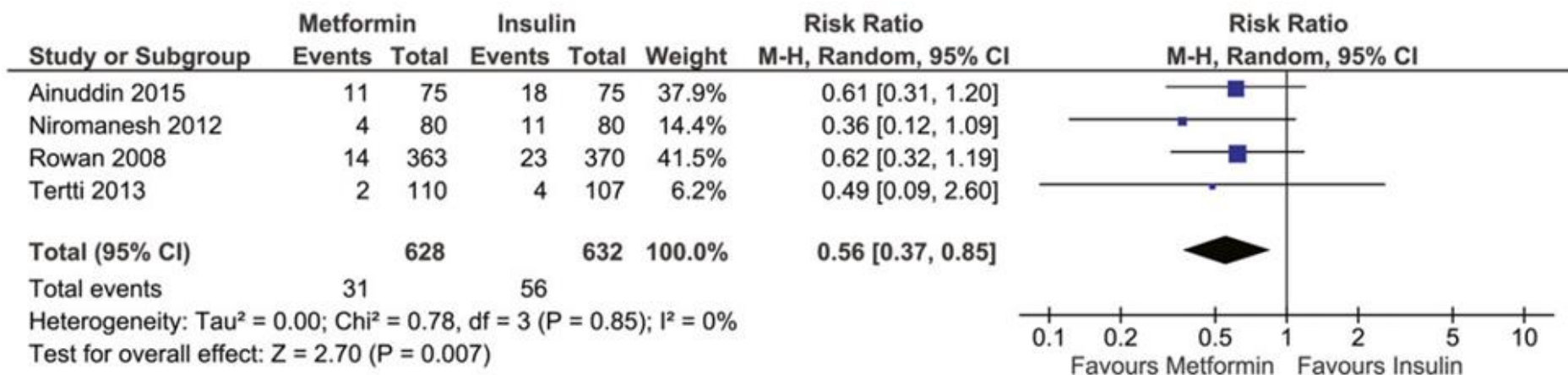
Metformina vs. insulina w GDM

Hospitalizacja noworodka w OIOM

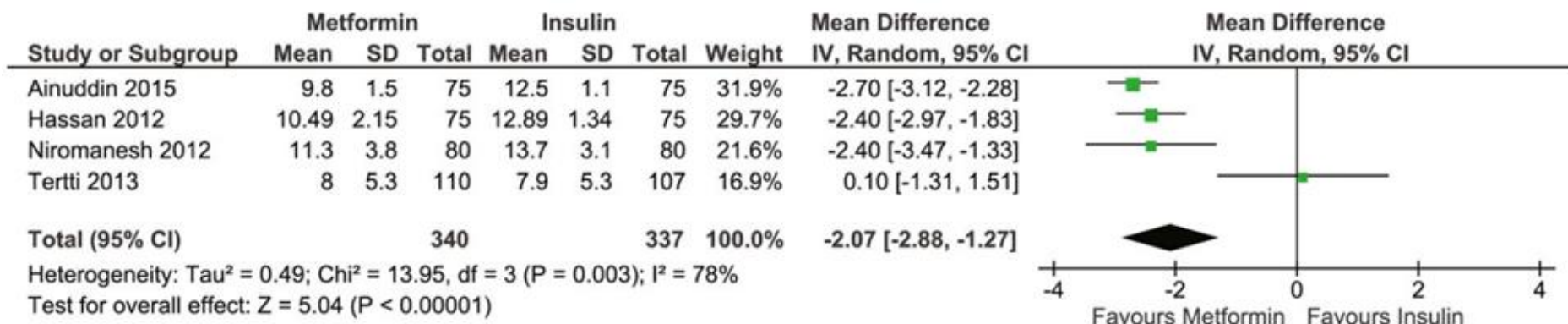


Metformina vs. insulina w GDM

Nadciśnienie indukowane ciążą



Przyrost masy ciała w ciąży



Wpływ metforminy na morfologię łożyska u kobiet z GDM

Effects of Diet and Metformin on placental morphology in Gestational Diabetes Mellitus

*Rabia Arshad¹, Muhammad Adnan Kanpurwala²,
Nasim Karim³, Jahan Ara Hassan⁴*

In conclusion, when we compared the placental morphology of diet controlled and Metformin treated placentae to the normal control placentae, Metformin treated placentae had morphology near to normal placentae whereas diet control had shown significant gross and histological changes.

Fig.1A: Histology of normal healthy placenta.

Metformina vs. insulina – wpływ na rozwój dzieci

DOI: 10.1111/1471-0528.12964
www.bjog.org

Maternal medicine

Conclusion

Our study found no adverse influence of prenatal metformin exposure on motor, linguistic, or social development of the offspring during the first 18 months of life, as compared with insulin exposure. The relevance of the finding that infants exposed to metformin were heavier at the age of 12 months and both taller and heavier at 18 months needs to be settled in long-term studies.

Metformina vs. insulina – wpływ na rozwój dzieci – stan po 24 miesiącach

Table 3 Comparison of neurodevelopmental outcomes by treatment and by country

BSID-II outcome	New Zealand		Australia		Treatment p Value
	Metformin N=64	Insulin N=64	Metformin N=39	Insulin N=44	
MDI mean (SD)	83.6 (15.2)	86.9 (16.0)	102.5 (16.5)	98.4 (16.6)	0.87
PDI mean (SD)	83.4 (13.8)	85.2 (14.8)	105.6 (11.5)	99.9 (17.2)	0.38
BRS					
Orientation N (%)					0.36
Non-optimal	7 (12%)	3 (5%)	1 (2%)	1 (3%)	
Questionable	5 (8%)	4 (7%)	3 (7%)	3 (8%)	
Within normal limits	49 (80%)	55 (89%)	33 (89%)	40 (91%)	
Emotion regulation N (%)					0.50
Non-optimal	5 (8%)	1 (2%)	1 (3%)	2 (5%)	
Questionable	6 (10%)	5 (8%)	5 (14%)	6 (14%)	
Within normal limits	50 (82%)	56 (90%)	31 (84%)	36 (82%)	
Motor quality N (%)					0.79
Non-optimal	1 (2%)	0	2 (5%)	2 (5%)	
Questionable	6 (10%)	4 (7%)	2 (5%)	3 (7%)	
Within normal limits	54 (89%)	58 (94%)	33 (89%)	38 (88%)	
BRS total					
Non-optimal	7 (12%)	2 (3%)	1 (3%)	0	0.120
Questionable	4 (7%)	2 (3%)	3 (8%)	6 (14%)	
Within normal limits	50 (82%)	58 (94%)	33 (89%)	37 (86%)	

BRS, Behaviour Rating Scale; BSID-II, Bayley Scales of Infant Development V.2; MDI, mental development index; PDI, psychomotor development index.

Metformina vs. insulina – wpływ na rozwój dzieci – stan po 24 miesiącach

- ▶ Neurodevelopmental outcomes at 2 years of age are similar between children born to mothers who were treated with metformin compared to those treated with insulin for GDM.
- ▶ Lower scores on standardised measures of neurodevelopment were predominantly associated with parental self-identified ethnicity, smoking in the household and clinical outcomes at birth unrelated to treatment status.

REVIEW

Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties

Robert S. Lindsay¹ • Mary R. Loeken²

GDM Good safety profile in mothers; reduced rates of severe hypoglycaemia (< 1.6 mmol/l) vs other agents; reduced pregnancy weight gain vs insulin; superior to glibenclamide for glucose control; more likely to fail in women with higher baseline glucose or presenting with diabetes earlier in pregnancy. Similar effects on newborn health vs insulin.

Type 2 diabetes Only observational evidence.

Long-term effects in offspring Equivocal evidence for changes in body composition; no differences in BP; no differences in motor, social and linguistic development at 18 months.

Fetal effects No convincing evidence for increase in congenital malformations or miscarriage; long-term effects on health or metabolism during adulthood not known.

Podsumowanie

- **Które pacjentki mogą szczególnie skorzystać z metforminy w ciąży?**
 - Kobiety z grup ryzyka rozwoju GDM
 - Z zespołem policystycznych jajników
 - Z przedciążową nadwagą lub otyłością
 - Z prawidłowym BMI, ale z obecnością cech zespołu metabolicznego
 - Z cukrzycą ciążową w wywiadzie i/lub rodzące dzieci >4000 g
 - Wieloródki
- **A które pacjentki będą wymagały dodatkowo insuliny?**
 - Z wyższą glikemią na czczo (≥ 110 mg/dl)
 - Z przedciążowym BMI > 33 kg/m²
 - Kobiety bez nadwagi lub otyłości przed ciążą, u których hiperglikemia pojawiła się przed 20 tyg. ciąży (może to wskazywać na cukrzycę t. 1)

Dziękuję za uwagę

