

Metformin a jeho role v léčbě diabetu během těhotenství

Ondřej Krystyník

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Důsledná metabolická kompenzace je zásadní pro úspěšný průběh těhotenství žen s pregestačním i gestačním diabetem. Na rozdíl od období mimo těhotenství jsou však farmakologické možnosti léčby diabetu těhotných žen značně omezené. V porovnání s inzulinem přináší metformin řadu praktických výhod, jako je perorální způsob podání, nenáročná edukace pacientek a nízká finanční náročnost léčby. Přestože prochází placentou, není patrně jeho užívání spojeno s rizikem poškození plodu v časném období těhotenství. Velké randomizované studie naznačují několik pozitivních metabolických důsledků užívání metforminu v těhotenství, jako je nižší přírůstek hmotnosti matky, nižší výskyt hypertenzních poruch těhotných žen nebo menší počet hypertrofických novorozenců. Na druhou stranu je však metformin také spojován s možným rizikem růstové restrikce plodů a předčasného porodu. Ve srovnání s inzulinem nevedl metformin ke snížení rizika závažných novorozeneckých komplikací. V neposlední řadě je zkoumáno možné intrauterinní ovlivnění metabolismu plodu, které může vést ke zvýšenému riziku metabolických poruch v pozdějším životě dětí.

Klíčová slova: diabetes mellitus, gestační diabetes, těhotenství, metformin, inzulin.

The role of metformin in the treatment of diabetes in pregnancy

Excellent metabolic control is essential for the successful course of pregnancy in women with both pregestational and gestational diabetes. However, in contrast to the non-pregnancy period, pharmacological options for the treatment of diabetes are limited. Compared with insulin, metformin offers a number of practical advantages, such as an oral route of administration, easy training and the low price. Although it crosses the placenta, its use is probably not associated with a risk of fetal harm in early pregnancy. Large randomized trials suggest several positive metabolic consequences of metformin use in pregnancy. These include lower maternal weight gain, lower incidence of hypertensive disorders in pregnant women, or fewer hypertrophic newborns. On the other hand, metformin is also associated with a possible risk of fetal growth restriction and preterm birth. Compared with insulin, metformin does not reduce the incidence of serious neonatal complications. Finally, the possible intrauterine influence on fetal metabolism, which may lead to an increased risk of metabolic disorders in later life in children, is being investigated.

Key words: diabetes mellitus, gestational diabetes, pregnancy, metformin, insulin.

Diabetes a těhotenství

Nepříznivý vliv hyperglykemie na průběh těhotenství je znám již více než 80 let. Nové možnosti kontroly růstu a vývoje plodu, interdisciplinární péče, stejně jako zlepšené možnosti monitorace a léčby diabetu, vedly v průběhu let k dramatickému snížení mateř-

ské i perinatální mortality. Přestože je v dnešní době šance na fyziologický průběh těhotenství žen s diabetem již velmi vysoká, stále se ve statistikách setkáváme se zvýšeným rizikem závažných komplikací (vrozené vývojové vady, intrauterinní úmrtí plodu, předčasný porod, makrosomie, novorozenecká hypoglykemie),

kteří tato těhotenství provázejí. V posledních 15 letech také dochází ke změně v zastoupení jednotlivých typů diabetu, se kterými ženy do těhotenství vstupují. Dříve byla většina těhotných žen s diabetem léčena pro autoimunitní diabetes mellitus (DM 1. typu). Přestože se počet těhotenství, která jsou komplikována

MUDr. Ondřej Krystyník

III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, FN a LF Univerzity Palackého v Olomouci

ondrej.krystynik@fnol.cz

Cit. zkr: Farmac. praxi. 2023;19(4):211-215

Článek přijat redakcí: 14. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 14. 11. 2023

tímto typem diabetu, zvýšil za toto období přibližně o 44 %, dramatická změna nastala především u diabetu 2. typu, kde byl nárůst o 90 % (1). Zcela jistě lze za touto změnou hledat dramatický nárůst prevalence obezity a metabolického syndromu, který postupně zasahuje čím dál mladší věkové skupiny obyvatel. Na druhou stranu jsme také svědky zvyšujícího se průměrného věku žen v prvním těhotenství. Mohlo by se zdát, že na rozdíl od DM 1. typu nebude hrát mnohdy méně výrazná hyperglykemie žen s DM 2. typu tak zásadní roli na průběh těhotenství. Studie ukazují, že je přítomnost tohoto typu diabetu zatížena stejným rizikem závažných těhotenských a novorozeneckých komplikací, jako je tomu u žen s DM 1. typu (2, 3). Budou tedy vyžadovat stejně intenzivní multioborovou péči v průběhu celého těhotenství.

Pokud odhlédneme od situace, kdy jsou ženy léčeny pro diabetes mellitus již před těhotenstvím, může být hyperglykemie zachycena v těhotenství poprvé. Tuto situaci označujeme jako gestační diabetes (GDM). Z pohledu hyperglykemie jde o poruchu mírnější, neboť je charakterizována glykemiemi, které nedosahují diagnostických kritérií diabetu, jež jsou využívána pro obecnou populaci v období mimo těhotenství. Incidence GDM celosvětově narůstá. Přestože by se mohl zdát vliv mírné hyperglykemie na těhotenství zanedbatelný, je i GDM spojen s rizikem závažných

těhotenských komplikací (4). Navíc se zdá, že je GDM předobrazem rozvoje metabolického syndromu (včetně DM 2. typu) v pozdějším období života matky i dítěte (5, 6).

Pečlivá příprava ženy s diabetem na těhotenství, která je zaměřena především na úpravu metabolické kompenzace a optimalizaci tělesné hmotnosti před otěhotněním, je společně s intenzivním multioborovým sledováním zásadní pro snížení rizika závažných těhotenských komplikací. Farmakologické možnosti léčby DM 1. typu se u těhotných žen neliší od období mimo těhotenství a jsou založeny na podávání inzulínu v intenzifikovaných režimech (MDI – vícečetné injekční dávky inzulínu, CSII – kontinuální podkožní infuze inzulínu pomocí inzulínové pumpy). Vzhledem k odlišné (multifaktoriální) etiologii provázející DM 2. typu lze jistě uvažovat o širších léčebných možnostech hyperglykemie v těhotenství. S ohledem na nedostatečné informace o bezpečnosti perorálních a injekčních antidiabetik v těhotenství je však mimo léčbu inzulínem reálně možné hovořit pouze o využití metforminu.

Metformin

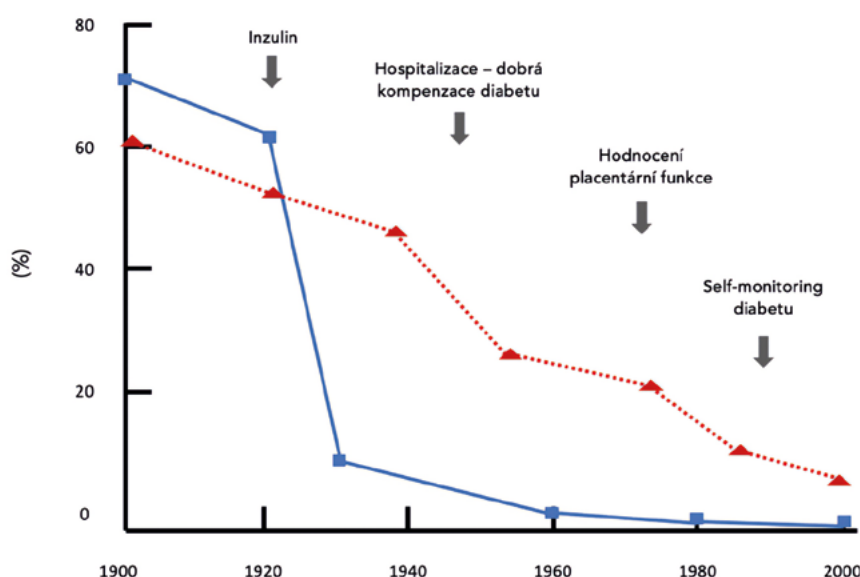
Metformin (dimethylbiguanid) byl poprvé syntetizován Wernerem a Bellem v roce 1922. Strukturálně vychází z guanidinu, látky rostlinného původu. Hypoglykemizující účinky derivátů guanidinu zprvu nevzbuzovaly vel-

kou pozornost. Bylo to především pro nutnost podávání relativně vyšších dávek těchto sloučenin k dosažení malého poklesu glykemie u nediabetických zvířat. Ke znovuobjevení biguanidů dochází až během 40. let minulého století. V tu dobu byl metformin testován k léčbě malárie a rovněž se osvědčil během epidemie chřipky. Potenciál metforminu k léčbě diabetu rozvinul až v 50. letech francouzský lékař Jean Sterne. Na sérii experimentů prokázal, že podávání metforminu může u některých osob s DM 2. typu snížit potřebu dávky inzulínu nebo jej zcela nahradit. Současně nepůsobilo podávání metforminu hypoglykemie a jeho efekt u osob bez diabetu byl zanedbatelný (8). I přes tyto důkazy zůstal metformin dlouho nevyužit. Hlavním důvodem byla jeho nižší účinnost ve srovnání s dalšími biguanidy, buforminem a fenforminem. Tato léčiva však přinesla poznání závažného vedlejšího účinku biguanidů, kterým byla laktátová acidóza. To vedlo během 70. let k postupnému stažení obou léčiv z trhu. Metformin zůstává jako jediný zástupce biguanidů. Důvodem byl nejlepší bezpečnostní profil ze všech zmíněných sloučenin a také fakt, že se se koncem 80. let zkoumal jeho možný vliv na inzulínovou rezistenci osob s DM 2. typu. Zásadní vliv na postavení metforminu v algoritmu léčby diabetu pak měla studie UKPDS, která prokázala významný benefit léčby metforminem u obézních osob s nově diagnostikovaným DM 2. typu na snížení výskytu významných vaskulárních komplikací (9). Metformin se následně dostal na první místo léčebného algoritmu osob s DM 2. typu, a to bez ohledu na tělesnou hmotnost.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku metforminu je ne-
pochybně komplexní a není doposud zcela
objasněn. Se zřetelem na glukózový metabo-
lismus je jeho účinek popisován především
na úrovni jater a střeva. Výsledkem působení
metforminu v játrech je inhibice glukoneo-
genese a lipogenese. Děje se tak především
inhibicí mitochondriálního dýchacího řetězce
s následnou aktivací AMP-aktivované pro-
teinkinázy (AMPK), která ve svém důsledku
přepíná intracelulární metabolické děje ze
syntetických na katabolické. Dominantní role
AMPK na zprostředkování účinku metformi-
nu v jaterních buňkách je v poslední době

Obr. 1. Vývoj mateřské a perinatální mortality od objevu inzulínu



Mateřská úmrtnost (modrá), perinatální úmrtnost (červená). Upraveno podle Mestman J. (7)

spíše zpochybňována a zdá se, že metformin zlepšuje glykemickou kontrolu mnohem komplexnějším ovlivněním metabolických drah a struktur hepatocytů (10).

Současné poznání působení metforminu na úrovni střeva lze popsat ve 3 odlišných mechanismech. Metformin jednak zvyšuje utilizaci glukózy ve střevě. Druhým efektem, kterým metformin ovlivňuje metabolismus glukózy působením ve střevních buňkách, je stimulace produkce inkretinů, především GLP-1 (glucagon-like peptide 1). Inkretinové hormony jsou biologicky aktivní peptidy uvolňované ze specifických enteroendokrinních buněk střevní sliznice v reakci na procesy spojené s příjmem a trávením stravy. Inkretinové hormony jsou zodpovědné až za 70 % sekrece inzulínu z B-buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu. V období po jídle však také tlumí sekreci glukagonu z A-buněk (11). Třetím účinkem metforminu na úrovni střeva bude pravděpodobně ovlivnění střevního mikrobiomu. Přesný mechanismus, kterým tato změna vstupuje do regulace glykémie, nebo se případně uplatňuje při výskytu nežádoucích střevních účinků podávání metforminu, však doposud popsán nebyl (10).

Metformin v těhotenství

Metformin je stále vnímán jako lék volby u osob s DM 2. typu, stejně jako vhodný lék do kombinační léčby s využitím moderních anti-diabetik s prokázaným příznivým kardiovaskulárním působením. Možnému širšímu využití metforminu v léčbě diabetu během těhotenství bránilo nedostatečné množství kvalitních studií, které by jednoznačně prokázaly bezpečnost a účinnost takového postupu. Metformin nabízí ve srovnání s inzulínem řadu výhod. Jedná se o cenově dostupný perorální přípravek. Jeho nasazení nemusí být provázeno náročnou edukací. Dlouhodobé užívání nevede k váhovým přírůstkům a není zatíženo rizikem hypoglykemií. Z tohoto pohledu by tedy metformin mohl představovat preferenční volbu v léčbě diabetu i během těhotenství. Základní otázkou je však bezpečnost metforminu pro plod.

Bezpečnost v časně fázi těhotenství

Metformin volně přechází přes placentu a jeho koncentrace v krevním oběhu matky a plodu je téměř srovnatelná (12). Fetální pro-

středí je navíc mírně hypoxické a potenciální riziko laktátové acidózy spojené s podáváním metforminu vedlo k obavám před kritickým postižením plodu (13). Stejně tak byl zkoumán vliv AMPK (jeden z hlavních nitrobuňkových mechanismů působení metforminu) na rozvoj diabetické embryopatie. Zvířecí modely s in vivo podáváním metforminem v časně fázi těhotenství však zvýšený výskyt této komplikace neprokázaly (14). Hlavní klinické informace o bezpečnosti metforminu v období organogeneze (I. trimestr těhotenství) byly získány od žen, jež byly metforminem léčeny pro syndrom polycystických ovaríí. Přestože byly tyto ženy ve srovnání s obecnou populací častěji vystaveny účinku metforminu v časně fázi těhotenství, nebyl u nich prokázán zvýšený výskyt abortů ani vrozených vývojových vad plodu (15). Podobně nebylo nalezeno zvýšené riziko kritických malformací plodu a perinatálního úmrtí u žen s DM 2. typu, které užívaly během prvního trimestru perorální antidiabetika včetně metforminu (16). Bezpečnostní riziko pro časnou fázi těhotenství nebylo následně popsáno ani v dalších cílených randomizovaných studiích, které se zaměřovaly na posouzení účinnosti léčby metforminem u žen s gestačním a pregestačním diabetem (17, 18). Tyto závěry navíc potvrzuje i rozsáhlá analýza národních registrů severských zemí, která byla publikována začátkem tohoto roku (19). Z tohoto pohledu se tedy zdá být užívání metforminu v časných fázích těhotenství bezpečné, což vedlo k aktualizaci SPC u léčivých přípravků obsahujících metformin (20).

Využití metforminu v léčbě gestačního diabetu

Prvním krokem v metabolické kompenzaci žen, kterým byl v průběhu těhotenství diagnostikován GDM, je vždy nutriční edukace s redukcí denního příjmu sacharidů a celkovou optimalizací stravovacího režimu. Pokud jsou nefarmakologická opatření nedostatečná, je nutné zvažovat zahájení farmakologické léčby. Z našich zkušeností vyplývá, že se tento postup týká přibližně 10 % sledovaných žen (21). Většina odborných doporučení, včetně doporučení České diabetologické společnosti, uvádí podávání inzulínu anebo připouští podání metforminu (22, 23). Bezpečnost

a účinnost metforminu posuzovalo několik klinických studií a následných metaanalýz.

Patrně nejvýznamnější studií, která v roce 2008 přímo srovnávala metformin a inzulín, byla randomizovaná studie Metformin in Gestational Diabetes (MiG trial) (17). Bylo do ní zařazeno celkem 751 žen, které byly randomizovány buď k léčbě metforminem, nebo inzulínem. Studie byla zaměřena na ověření bezpečnosti léčby hyperglykemie pro plod. Ta byla hodnocena pomocí kombinovaného primárního cíle, který sestával z následujících parametrů: novorozenecká hypoglykemie, syndrom respirační tísně novorozence, fototerapie novorozenecké žloutenky, Apgar skóre (5 min) < 7, nebo předčasný porod (< 37. týden). Při srovnání obou léčebných modalit se výskyt primárního cíle mezi skupinami statisticky nelišil. Podobně nebyl nalezen rozdíl ani ve výskytu dalších významných novorozeneckých ukazatelů, jako porodní hmotnost a makrosomie plodu. Studie nicméně ukázala, že výskyt významné hypoglykemie (< 1,6 mmol/l) byl u žen léčených metforminem nižší. Podobně byl u těchto žen zaznamenán i nižší přírůstek hmotnosti během těhotenství. Na druhou stranu byl ve skupině žen léčených metforminem zaznamenán častější porod před 37. týdnem těhotenství. Přestože byla léčba metforminem ve studii dobře tolerována a výskyt závažných obtíží vedl k ukončení léčby pouze v necelých 2 % případech, bylo u 46 % žen nutné rozšířit léčbu o komplementární dávky inzulínu k udržení požadované metabolické kontroly. Pokud se podíváme blíže na profil těchto žen, pak dominuje vyšší BMI ($33,6 \pm 8,6 \text{ kg/m}^2$) a vyšší lačná glykémie ($6,1 \pm 1,1 \text{ mmol/l}$) na počátku těhotenství (13).

Pokud se pokusíme shrnout výsledky metaanalýz dalších studií, tak z pohledu glykemické kontroly matky nedochází k jednoznačnému závěru. V některých studiích byla léčba metforminem spojena s lepší glykemickou kontrolou (24), v jiných tomu tak nebylo (25). Smíšené výsledky přinesly metaanalýzy i v případě rizika novorozenecké hypoglykemie. Konzistentnější jsou závěry metaanalýz z pohledu hmotnostního přírůstku těhotných žen a výskytu hypertenze během těhotenství. Do těchto metaanalýz však byly zahrnuty studie často s malým počtem žen, nejasně popsaným

průběhem a nejasně definovaným cílem. To vše může přispívat ke značnému zkreslení výsledků samotných studií, tak především metaanalýz.

Využití metforminu u těhotných žen s diabetem 2. typu

Patofyziologie DM 2. typu je komplexní a k jeho léčbě mimo těhotenství zpravidla využíváme kombinaci perorálních a injekčních přípravků. S ohledem na nedostatečné informace o bezpečnosti léčby během těhotenství však kromě inzulínu a metforminu jiné léčebné možnosti využít nelze. Je nutné podotknout, že kvalitní studie ověřující bezpečnost a účinnost metforminu při léčbě DM 2. typu

v těhotenství taktéž dlouho chyběly. Přestože výsledky menších studií naznačovaly zlepšení mateřských i novorozeneckých parametrů, zůstávalo využití metforminu v těhotenství off-label indikací a bylo doporučeno pouze u rizikových žen s obtížně zvládnutelnou hyperglykemií.

Prakticky první významný posun v chápání vlivu metforminu v léčbě těhotných žen s DM 2. typu přinesla až v roce 2020 mezinárodní multicentrická studie Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy) (18). Tato studie posuzovala, zda ovlivní přidání metforminu k inzulínové léčbě výskyt závažných těhotenských komplikací, které byly vyjádřeny primárním kombinovaným

cílem (potrat, předčasný porod, poranění plodu během porodu, syndrom respirační tísně novorozence, novorozenecká hypoglykemie a intenzivní novorozenecká péče). Do studie bylo zařazeno celkem 502 žen. Studie neprokázala rozdíl ve výskytu sledovaného cíle, ať už byl do léčby přidán metformin nebo placebo. Studie však poukázala na některé biologické efekty metforminu, které byly shodné s výsledky studií u žen s gestačním diabetem. Znovu byl prokázán statisticky významně nižší hmotnostní přírůstek těhotných žen ve skupině s metforminem. Tyto ženy měly ve 34. týdnu těhotenství rovněž lepší metabolickou kompenzaci vyjádřenou průměrnou hodnotou glykemie a glykovaného hemoglobinu (HbA1c). Celková denní dávka inzulínu byla při léčbě metforminem výrazně nižší (v průměru o 45 jednotek za den). Velmi zajímavé výsledky přinesla rovněž analýza novorozeneckých parametrů. Léčba metforminem byla spojena s významně nižší porodní hmotností (přibližně o 200 g), významně méně dětí bylo makrosomických a měly méně podkožního tuku. Další analýza odhalila, že více dětí ze skupiny žen léčených metforminem spadalo do kategorie hypotrofických novorozenců (SGA – small for gestational age). Zda tento nálezní spíše odpovídá rozložení porodní hmotnosti populace bez diabetu, nebo může být důsledkem přímého účinku metforminu na růst plodu, není zcela jasné. Potenciální mechanismus, kterým by mohl metformin zpomalovat růst plodů žen s DM 2. typu, může být ovlivnění serin/threoninové kinázy mTOR (mammalian target of rapamycin) a následné snížení toku nutrientů placentou k plodu. Dalším možným vysvětlením je spojitost se sníženým hmotnostním přírůstkem a mírně lepší glykemickou kompenzací žen, které jsou léčeny metforminem (26, 27). Vysoký výskyt hypotrofických plodů byl pozorován u metforminem léčených těhotných žen s DM 2. typu a současně přítomnou arteriální hypertenzí a/nebo nefropatií. Proto se podávání metforminu v této klinické situaci nedoporučuje (28).

Očekávalo se, že více světla do celé problematiky by mohla vnést další ze studií sledujících efekt přidání metforminu k probíhající léčbě inzulínem na výskyt těhotenských a novorozeneckých komplikací, The Medical Optimization of Management of

Tab. 1. Souhrn výsledků studií hodnotících efekt metforminu v těhotenství (17, 18, 24, 25, 30, 31)

	GDM (metformin vs. inzulín)	DM 2. TYPU (metformin vs. placebo k inzulínu)
POTENCIÁLNÍ PŘÍNOS	↓ riziko hypoglykemie matky ↓ nárůst hmotnosti v těhotenství ↓ výskyt gestační hypertenze ↓ výskyt novorozenecké hypoglykemie ↓ výskyt hypertrofického plodu (LGA)	↓ nárůst hmotnosti v těhotenství ↓ celkové denní dávky inzulínu ↓ snížení průměrné glykemie a HbA1c ↓ výskyt hypertrofického plodu (LGA)
	Bez ovlivnění výskytu závažných novorozeneckých komplikací*	Bez ovlivnění výskytu závažných novorozeneckých komplikací*
POTENCIÁLNÍ RIZIKO	↑ riziko přidání inzulínu pro nedostatečnou kontrolu glykemie ↑ riziko porodu před 37. týdnem těhotenství	↑ výskyt hypotrofického plodu (SGA)

GDM = gestační diabetes; DM = diabetes mellitus; LGA = large for gestational age; SGA = small for gestational age.

*Primární kombinovaný cíl studie MiG: novorozenecká hypoglykemie, syndrom respirační tísně novorozence, fototerapie, Apgar skóre (5 min) < 7, nebo předčasný porod (< 37. týden)

*Primární kombinovaný cíl studie MiTy: potrat, předčasný porod, poranění plodu během porodu, syndrom respirační tísně novorozence, novorozenecká hypoglykemie a nutnost intenzivní novorozenecké péče

Tab. 2. Praktické aspekty podávání metforminu v těhotenství

Způsob podání	Perorální Potahované tablety nebo tablety s řízeným uvolňováním
Dávkování	Vhodné vzestupné dávkování ke snížení rizika dyspepsií Úvodní dávka 500 mg večer s postupnou titrací Maximální denní dávka 3 000 mg (nebo 2 000 mg u tablety s řízeným uvolňováním); vhodné rozdělit do 2–3 dílčích dávek
Kontraindikace	Kontraindikace uvedené v SPC
Kdy je možné léčbu zvážit	Nedostatečná metabolická kompenzace GDM, DM 2. typu při dietních opatřeních, léčbě inzulínem Vystupňovaná inzulínová rezistence s nutností vysokých dávek inzulínu a nedostatečnou metabolickou kompenzací Excesivní přírůstek hmotnosti
Kdy léčbu nenasazovat	Prokázaná růstová restrikce plodu Hypertenze (gestační, pregestační) Diabetická nefropatie, gestační nefropatie Hepatopatie (gestační, pregestační) Hyperemesis gravidarum Deficit vitamínu B ₁₂
Kdy léčbu ukončit	V den spontánního porodu 48 hodin před plánovaným císařským řezem (resp. indukovaným porodem)

Type 2 Diabetes Complicating Pregnancy (MOMPOD) trial (29). V současné době čekáme na závěrečný souhrn studie, který by měl být v blízké době zveřejněn. Dle předběžných výsledků však přidání metforminu rovněž nevedlo k ovlivnění výskytu závažných novorozeneckých komplikací. Riziko narození hypertrofického dítěte (LGA) bylo znovu nižší u žen užívajících metformin. Ve srovnání s předchozí studií nebyl zaznamenán rozdíl v četnosti hypotrofických plodů (30).

Dlouhodobá bezpečnost pro dítě při podávání metforminu v těhotenství

Možný vliv metforminu na růst plodu v těhotenství může být spojen s dalším potenciálním problémem, který zasahuje do následného životního období narozených dětí. Některé studie totiž naznačují, že děti, které byly během těhotenství vystaveny působení metforminu, vykazují zvýšené riziko nadváhy a obezity ve věku 4–9 let (26, 32, 33). Současné se zdá být zvýšené i riziko poruchy metabolismu glukózy. Jedním z možných vysvětlení může být ovlivnění signální dráhy mTOR, a tím snížení placentárního toku živin k plodu. Tento

mechanismus by totiž mohl vést k metabolickému nastavení dítěte k pozdějšímu rozvoji obezity a metabolického syndromu (34). S cílem objasnit tento potenciálně dlouhodobý nežádoucí účinek léčby metforminem v těhotenství byly započaty studie, které budou sledovat vývoj a zdravotní komplikace dětí v dalším průběhu života.

Závěr

Metformin je často využíván v léčbě žen se syndromem polycystických ovárií. V této indikaci však není v ČR registrován a jde tak o podávání off-label. Uplatnění metforminu v léčbě těhotných žen s gestačním i pregestačním diabetem zůstává nadále kontroverzní otázkou. V porovnání s inzulinem přináší metformin řadu praktických výhod. Je to především perorální způsob podání, nenáročná edukace pacientů, nízká finanční náročnost léčby. Širšímu uplatnění metforminu v těhotenství bránilo malé množství a nízká kvalita vědeckých důkazů jeho bezpečnosti a prospěšnosti. V posledních letech přibývají velké randomizované studie. Žádná z nich však doposud neprokázala snížení rizika závažných novorozeneckých kompli-

kací při užívání metforminu. Přesto má ve srovnání s inzulinem jeho podávání několik pozitivních důsledků. Jsou jimi nižší přírůstek hmotnosti matky, nižší výskyt hypertenzních poruch těhotných žen nebo menší počet hypertrofických novorozenců. Na druhou stranu je užívání metforminu spojováno s rizikem růstové restrikce a vyšší šancí k narození hypotrofického novorozence. Je tomu tak především u žen, které jsou k této růstové restrikci v těhotenství náchylnější (renální postižení, hypertenzní nemoc, preeklampsie). Dalším diskutovaným problémem je možné intrauterinní ovlivnění metabolismu plodu, které může vést ke zvýšenému riziku metabolických poruch (obezita, diabetes) v pozdějším životě dětí. Přestože většina světových odborných doporučení metformin v léčbě diabetu během těhotenství připouští, je zpravidla řazen až na druhé místo za léčbu inzulinem. Jeho využití lze zvážit především v případech, kdy komplikace spojené s nedostatečnou kompenzací diabetu (GDM, DM 2. typu) převažují nad potenciálním rizikem spojeným s jeho působením.

Podpořeno grantem – MZČR DRO (FNOI, 00098892).

LITERATURA

- Mackin ST, Nelson SM, Kerssens JJ, Wood R, Wild S, Colhoun HM, et al. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period. *Diabetologia*. 2018;61(5):1081-8.
- Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet*. 2002;359(9318):1690-2.
- Simmons D. Paradigm Shifts in the Management of Diabetes in Pregnancy: The Importance of Type 2 Diabetes and Early Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2020;44(5):1075-81.
- Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *New Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
- Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High Prevalence of Type 2 Diabetes and Pre-Diabetes in Adult Offspring of Women With Gestational Diabetes Mellitus or Type 1 Diabetes: The role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2007;31(2):340-6.
- Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study. *PLOS Medicine*. 2018;15(1):e1002488.
- Mestman JH. Historical Notes on Diabetes and Pregnancy. *Endocrinol*. 2002;12(3):224-42.
- Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566-76.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet (Lond, Engl)*. 1998;352(9131):854-65.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action

of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577-85.

- Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metabolism*. 2018;20:5-21.
- Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population Pharmacokinetics of Metformin in Late Pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2006;28(1):67-72.
- Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia*. 2017;60(9):1612-9.
- Lee H, Wei D, Loeken MR. Lack of metformin effect on mouse embryo AMPK activity: implications for metformin treatment during pregnancy. *DiabetesMetab Res Rev*. 2014;30(1):23-30.
- Cassina M, Donà M, Gianantonio ED, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Updat*. 2014;20(5):656-69.
- Gutzin SJ, Kozar E, Magee LA, Feig DS, Koren G. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol J Can Pharmacol Clin*. 2003;10(4):179-83.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *New Engl J Medicine*. 2008;358(19):2003-15.
- Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):834-44.
- Kjerpeseth LJ, Cesta CE, Furu K, Engeland A, Gissler M, Gulseth HL, et al. Metformin Versus Insulin and Risk of Major Congenital Malformations in Pregnancies With Type 2 Diabetes: A Nordic Register-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2023;46(8):1556-64.
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. GLUCOPHAGE: Souhrn údajů o přípravku. [Internet]. [cited 2023 Nov 9]. Available from: www.sukl.cz
- Krystynik O, Macakova D, Cibickova L, Karasek D. Fasting Plasma Glucose and Its Relationship to Anthropometric Phenotype in Women Diagnosed with Gestational Diabetes According to IADPSG Criteria. *Life*. 2023;13(1):137.
- GESTAČNÍ DIABETES MELLITUS. Doporučený postup screeningu, gynekologické, perinatologické, diabetologické a neonatologické péče 2017 [Internet]. [cited 2023 Jun 1]. Available from: https://www.diab.cz/dokumenty/DP_GDM_2017.pdf
- Durnwald C. Gestational diabetes mellitus: Glucose management and maternal prognosis. UpToDate 2023 [Internet]. [cited 2023 Nov 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-glucose-management-and-maternal-prognosis>
- Zhao L, Sheng X, Zhou S, Yang T, Ma L, Zhou Y, et al. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(5):1224-34.
- Kitwitee P, Limwattananon S, Limwattananon C, Waleekachonlert O, Ratanachotpanich T, Phipphilai M, et al. Metformin for the treatment of gestational diabetes: An updated meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pr*. 2015;109(3):521-32.
- Feig DS. Epidemiology and Therapeutic Strategies for Women With Preexisting Diabetes in Pregnancy: How Far Have We Come? The 2021 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care*. 2022;45(11):2484-91.

**Další literatura u autora
a na www.farmaciepraxi.cz**