



Dr n. med. Marek Derkacz, 2019-03-18 01:40

Dr n. med. Marek Derkacz

## Metformina – nadzieją na szczęśliwe zakończenie ciąży?



Fot. arch. red.

Jak wykazują najnowsze badania, toksyczny wpływ nadmiaru insuliny na łożysko może zostać odwrócony przez podanie metforminy.

O ile w Polsce aktualnie zaleca się odstawienie metforminy w ciąży, o tyle dość liczna grupa lekarzy i profesorów, którzy znają jej dokładny mechanizm działania i doceniając jej dobroczynne właściwości stosuje ją w terapii „off label”.

Wydaje się, iż z roku na rok wzrasta w świecie medycznym liczba zwolenników stosowania metforminy w ciąży. Oczywiście powinny być spełnione określone wskazania, takie jak np. insulinooporność w przebiegu PCOS czy w cukrzycy ciążowej i towarzyszące im zaburzenia gospodarki węglowodanowej, jak i hormonalnej. I nie jest to jedynie trend, który w pewnych środowiskach stał się nieoficjalną częścią schematu pokonywania zaburzeń metabolicznych związanych z ciążą podwyższonego ryzyka.

Chyba każdy z nas zna zarówno endokrynologów, ginekologów, jak i diabetologów, którzy kontynuują stosowanie metforminy w ciąży, zwiększając tym samym szansę na szczęśliwe zakończenie ciąży. Jeszcze chętniej niż w Polsce metformina podawana jest w ciąży w innych krajach, w części z nich trwają dość burzliwe debaty, czy nie powinna ona stanowić leczenia pierwszego rzutu, zwłaszcza u otyłych ciężarnych, kobiet z PCOS i z dużą insulinoopornością.

Pierwsze badania w których zainteresowano się aspektami stosowania metforminy w ciąży publikowane były już pod koniec lat 70. ubiegłego wieku. Od dawna bowiem wiadomo, że lek ten nie wywiera działania teratogennego na rozwijający się płód. Z każdym rokiem przybywa również publikacji naukowych w renomowanych czasopismach, które w jednoznaczny sposób potwierdzają korzystne działanie metforminy na metabolizm kobiet z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, w tym kobiet ciężarnych.

Jednym z niedoścignionych autorytetów w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej był prof. Romuald Dębski, który jeszcze kilka miesięcy temu na jednym z ogólnopolskich zjazdów donośnym głosem apelował, by w kolejnej edycji wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego nie zamieszczać informacji, iż w ciąży należy metforminę odstawić.

Profesor Dębski, znany większości z nas, jako erudyta oraz człowiek nadzwyczaj wyjątkowy i posiadający olbrzymie zasoby wiedzy teoretycznej oraz ogromne doświadczenie, dzięki którym był w stanie przewidzieć, że wpisanie metforminy na „czarną listę” preparatów niezalecanych w ciąży spowoduje, iż wiele kobiet z insulinoopornością będzie miało poważny problem z utrzymaniem ciąży.

Nie jest tajemnicą i potwierdzono to w kilku badaniach naukowych, że metformina stosowana w grupie ciężarnych z insulinoopornością istotnie zmniejsza ryzyko poronień, jak również zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej, a także m.in. zapobiega makrosomii płodu. Wiele pacjentek profesora, ale również kobiet znajdujących się pod opieką innych specjalistów, dzięki regularnemu stosowaniu metforminy, oczywiście w terapii „off label” uzyskało upragnioną ciążę i szczęśliwe jej zakończenie.

Wśród lekarzy stosujących na co dzień metforminę w ciąży są głównie endokrynolodzy, ginekolodzy i część diabetologów. Na przełomie ostatnich lat ukazało się mnóstwo prac potwierdzających bezpieczeństwo stosowania leku w ciąży, a międzynarodowe sławy z dziedziny ginekologii i endokrynologii publikowały artykuły, w których udowodniano korzystny wpływ leku na zaburzenia gospodarki węglowodanowej u kobiet w ciąży, u których wcześniej rozpoznano PCOS lub u ciężarnych u których zdiagnozowano cukrzycę ciążową.

Dokładnie pamiętam, kiedy ponad dziesięć lat temu jako świeżo upieczony diabetolog zostałem poproszony na konsultację do Kliniki Patologii Ciąży. Wówczas jeszcze niewiele mówiło się o insulinooporności, a wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, które jak mi się wydawało miałem w paluszku, jasno precyzowały, że lek nie powinien być stosowany w ciąży. Miałem wówczas poważny dylemat, bo poproszono mnie do ciężarnej, która będąc pod koniec pierwszego trymestru ciąży od samego początku przyjmowała metforminę w dawce nieco przekraczającej 2500 mg/dobę. Na pytanie, kto zalecił jej przyjmowanie metforminy w ciąży, usłyszałem nazwisko znanej mi profesor z Warszawy, która od wielu lat bardzo skutecznie zajmowała się leczeniem niepłodności, ciążami wysokiego ryzyka oraz zgłębiała problem insulinooporności i związanych z nią powikłań. Niestety w tamtych czasach mój zasób wiedzy na temat insulinooporności ograniczał się jedynie do małej ilości informacji zawartych w obowiązujących do egzaminu podręcznikach z diabetologii. Nieco skonsternowany i niepewny dalszej decyzji, którą powinienem podjąć, wróciłem do Kliniki Endokrynologii i wspólnie z częścią zespołu lekarskiego (choć w pewnym momencie nie byliśmy do końca jednomyślni), ustaliliśmy, że jednak metforminę należy pacjentce zostawić.

Myślę, że duże znaczenie ułatwiające podjęcie takiej decyzji miał wówczas autorytet i nazwisko

profesor u której pacjentka leczyła się na stałe w Warszawie. Pani profesor znana ze swojej skuteczności w leczeniu niepłodności oraz w rozwiązywaniu problemów związanych z ryzykiem poronień posiadała również dużą wiedzę na temat oporności tkankowej na insulinę.

W kolejnych latach pojawiały się nowe artykuły wskazujące na korzystne działanie metforminy również u kobiet w ciąży. Po kilku latach również i część pozostałych specjalistów, wcześniej bardzo sceptycznie nastawionych, którzy na bieżąco się doszkalali, opierając się na doniesieniach naukowych rozpoczęło nieśmiało stosowanie metforminy u ciężarnych z zespołem PCO, któremu często towarzyszy dość nasilona insulinooporność.

Dziś większość z nas ma pewność, że wiele naszych pacjentek, kobiet z insulinoopornością w ciążę zaszło głównie dzięki zaleceniom mającym na celu modyfikację stylu życia i diety oraz regularnemu stosowaniu metforminy, która nie tylko normalizowała nieregularne cykle, ale również wywiera korzystny wpływ na owulację, indukując ją i zmniejszając ryzyko poronienia, szczególnie w pierwszym trymestrze ciąży.

A wszystko to zasługa znanej wśród medyków rośliny z rodziny bobowatych- rutwicy lekarskiej (*Galega officinalis*). Odkrycie korzystnego działania rutwicy w cukrzycy przyczyniło się do powstania kilku leków, w tym jak do tej pory bezkonkurencyjnej metforminy. To właśnie dzięki metforminie wiele kobiet z PCOS i współistniejącą insulinoopornością w wywiadzie, często po kilku latach podejmowania bezskutecznych prób, po zastosowaniu metforminy szczęśliwie zachodziło w ciążę i rodziło zdrowe dzieci.

Z kolei w tzw. opozycji do stosowania metforminy w ciąży trafiają się lekarze stojący „po drugiej stronie barykady”, którzy swoją wiedzę opierają na dość zamierzczłych czasach, kiedy to wręcz metformina, szczególnie w Stanach Zjednoczonych była lekiem wyklętym, mogącym potencjalnie dawać poważne działania uboczne. Jak się potem okazało, obawy te były mocno przesadzone, a metformina z powrotem wróciła do łask i obecnie jej stosowanie przeżywa pewnego rodzaju renesans.

Przy okazji grzechem byłoby nie wspomnieć, iż lek ten wykazuje również działanie anty-aging, czyli działa przeciwstarzeniowo oraz zmniejsza ryzyko rozwoju wielu nowotworów, co potwierdzono w licznych badaniach. Ciekawość możemy w prosty sposób zaspokoić, wystarczy na przykład w wyszukiwarce GOOGLE wpisać słowa klucze: np. „lek na długowieczność” lub „metformina a ryzyko nowotworów”. Wówczas naszym oczom ukażą się setki stron artykułów potwierdzających wpływ odpowiedniej diety i suplementacji metforminą na przedłużenie życia i zredukowanie ryzyka zachorowania na nowotwory.

Przeciwnicy stosowania metforminy w ciąży poniekąd słusznie próbują argumentować, że choć lek ten nie zwiększa ryzyka wad u płodu, to nie są dokładnie znane jego odległe działania na zdrowie człowieka, którego matka przez cały okres ciąży przyjmowała metforminę. Jakkolwiek od dawna wiadomo, że metformina nie ma działania teratogennego, a u kobiet z insulinoopornością zmniejsza ryzyko wystąpienia poronień, szczególnie w pierwszym trymestrze, zapobiega makrosomii płodu oraz m.in. zmniejsza ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej oraz wydaje się chronić kobiety w ciąży przed nadmiernym przyrostem masy ciała, a dzieci przed makrosomią płodową.

Każdego roku cyklicznie publikowany jest artykuł oparty na badaniu obserwacyjnym, gdzie porównywana jest populacja dzieci matek, które przez całą ciążę przyjmowały metforminę z grupą kontrolną. Jak na razie do 9 roku życia u dzieci nie zaobserwowano istotnych różnic, które mogą w jakikolwiek sposób wpływać na jakość życia jednej, czy drugiej grupy.

Choć każdego roku w wielu naukowych czasopismach o tematyce medycznej ukazują się publikacje potwierdzające korzystne działanie metforminy, o tyle po drugiej stronie stają zwolennicy znacznie droższej, choć refundowanej przez państwo insuliny, która również wbrew pozorom nie jest lekiem pozbawionym potencjalnego szkodliwego działania.

W najnowszym - marcowym numerze renomowanego czasopisma *Fertility and Sterility* publikowanego

przez Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Rozrodu, przedstawiono bardzo interesujące eksperymentalne badanie przeprowadzone w warunkach in vitro. Artykuł został zatytułowany „Direct toxicity of insulin on the human placenta and protection by metformin.” co w bezpośrednim przełożeniu na język polski oznacza „Bezpośredni toksyczny wpływ insuliny na łożysko ludzkie i ochronna rola metforminy.”

W przeprowadzonym badaniu in vitro oceniono wpływ insuliny i metforminy na pierwotne komórki trofoblastu pochodzące z wczesnych ciąż. Badacze oceniali uszkodzenia DNA mierzone przez ekspresję białka histonowego  $\gamma$ -H2AX z zastosowaniem immunofluorescencji i metody Western blot. Apoptoza, czyli naturalny proces zaprogramowanej śmierci komórki mierzono ekspresją ciętej kaspazy-3 przy użyciu metody Western blot, zaś przeżywalność komórek mierzono za pomocą testu proliferacji.

Hodowla oczyszczonych pierwotnych komórek trofoblastu w obecności insuliny na poziomie tak niskim jak 1 nM spowodowała aż 386% wzrost liczby komórek o podwyższonej ekspresji  $\gamma$ -H2AX, 66% zmniejszenie przeżywalności komórek i wyraźny wzrost stężenia kaspazy-3, co wiązało się z apoptozą, czyli śmiercią komórek. Okazało się, że zastosowanie metforminy może chronić przed szkodliwym działaniem kaskady reakcji zainicjowanych przez insulinę. Warto przy okazji wspomnieć, że zarówno leczenie insuliną, jak i metforminą oraz stosowanie tych leków oddzielnie nie miało istotnego wpływu na pierwotne fibroblasty.

Autorzy po przeanalizowaniu zebranych danych doszli do wniosku, iż podwyższony poziom insuliny związany jest bezpośrednio z toksycznym wpływem leku na trofoblasty w pierwszym tryestrze ciąży, co prowadzi do przyspieszonego procesu uszkodzania DNA, apoptozy, a w związku z tym znacząco skróconego czasu przeżycia komórek. Mechanizm ten wystarczająco tłumaczy zjawisko większego ryzyka niepowodzeń występujących u nieleczonych kobiet w ciąży, u których występowała insulinooporność. Jak się okazało efektem tym można było w prosty sposób zapobiec podając metforminę.

Warto również pamiętać, iż komórki trofoblastów już na wstępnym etapie ciąży są wyjątkowo podatne na podwyższony poziom insuliny. Jeżeli uzyskane w przeprowadzonym badaniu wyniki zostaną potwierdzone w badaniach in vivo, najprawdopodobniej niezwykle przydatne, a wręcz konieczne stanie się wprowadzenie badań przesiewowych w kierunku zidentyfikowania kobiet z insulinoopornością i poprzez prewencyjne zastosowanie metforminy możliwe będzie zredukowanie ryzyka groźnej, bo mogącej zwiększać ryzyko poronień we wczesnych etapach ciąży hiperinsulinemii. Tak więc wydaje się, że już w niezbyt odległej przyszłości mogą pojawić się zupełnie odmienne od obecnie obowiązujących wytyczne, które będą wręcz rekomendować stosowanie metforminy, być może jeśli zajdzie taka konieczność łącznie z insuliną, w grupie kobiet ciężarnych z nasilonymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej i zwiększonym ryzykiem poronień.