

METFORMINA W CIĄŻY, A RYZYKO PÓŹNYCH POWIKŁAŃ

Opracowanie:

dr n. med. Małgorzata Godziejewska-Zawada

Klinika Endokrynologii CMKP w Warszawie

MERCK
DiabNewsletter

Od wielu lat, a w szczególności od badania Rowan JA i wsp. „Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes”, z 2008 roku, toczy się dyskusja nad stosowaniem metforminy podczas ciąży. Badanie przeprowadzone w Australii i Nowej Zelandii wykazało, że wyniki ciąż w grupach pacjentek z cukrzycą ciążową (GDM – *gestational diabetes mellitus*), wymagającą farmakoterapii – metformina lub metformina + insulina vs sama insulina – są podobne. Stwierdzono ponadto, że prawie połowa pacjentek, które rozpoczęły leczenie metforminą wymagała dołączenia insuliny do wyrównania GDM. Po zakończeniu badania podstawowego, trwały badania obserwacyjne dzieci z ciąż leczonych metforminą i pojawiały się prace dokumentujące odległe wyniki wpływu stosowania metforminy w GDM. W 2022 r., w styczniowym numerze *British Medical Journal Open Diabetes Research and Care*, pojawiła się praca „Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study”, będąca, jak na razie największym, badaniem długoterminowego związku między otyłością u dzieci w wieku 9-12 lat a ekspozycją matki na metforminę, zwłaszcza w odniesieniu do odległych punktów końcowych. Było to badanie z Finlandii, oparte na rejestrach, do którego włączono dzieci urodzone między 2000 a 2016 rokiem, których matki przyjmowały w czasie ciąży samą metforminę (n=3967), samą insulinę, z wykluczeniem cukrzycy typu 1 (n=5273) lub leczenie skojarzone (metformina i insulina n=889).

Pierwotnym punktem końcowym była otyłość u dzieci w czasie długotrwałej obserwacji oraz hipoglikemia, hiperglikemia, cukrzyca, nadciśnienie, PCOS i problemy w rozwoju motoryczno-socjalnym.

Kobiety w badanych grupach różniły się BMI przed ciążą. BMI (kg/m²) wynosiło: u stosujących samą metforminę = 29,7, samą insulinę = 34,0 (P metformina vs insulina = 0,046), a otrzymujących leczenie skojarzone = 30,1. Zarówno leczenie samą metforminą, jak i leczenie skojarzone metformina z insuliną nie wiązały się ze zwiększonym ryzykiem hipo lub hiperglikemii w czasie ciąży.

Tabela 1. Wystąpienia pierwszorzędkowych punktów końcowych

Wynik odległy	Metformina wobec insulina	Leczenie skojarzone wobec insulina
Otyłość	1,14 (0,83-1,55)	1,09 (0,76-1,58)
Hipoglikemia	1,00 (0,61-1,64)	1,14 (0,71-1,83)
Hiperglikemia	1,23 (0,63-2,42)	0,22 (0,05-1,01)
Cukrzyca	1,19 (0,51-2,82)	0,14 (0,02-1,15)
Trudności w rozwoju ruchowo-społecznym	1,09 (0,93-1,27)	1,11 (0,77-1,59)

Analiza dzieci urodzonych przez matki z GDM otrzymujące leczenie skojarzone (metformina + insulina), wykazała zwiększone ryzyko występowania hipoglikemii u dzieci w ciągu pierwszych 2 lat, co badacze wiążą raczej z nasileniem cukrzycy ciążowej, a nie ze sposobem terapii. Ponadto ekspozycja na metforminę lub leczenie skojarzone metformina plus insulina nie wiązała się z długoterminowym ryzykiem otyłości, hipoglikemii, hiperglikemii, cukrzycy ani problemów w rozwoju motorycznym czy socjalnym, w porównaniu do ekspozycji na samą insulinę. Wyniki były zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, w szczególności o braku negatywnego wpływu stosowania metforminy przez kobietę z GDM na rozwój motoryczny i socjalny dziecka.

W odniesieniu do otyłości u dzieci, badanie wykazało ogólną tendencję do narastania częstości otyłości wraz z wiekiem, niezależnie od sposobu leczenia matki z GDM podczas ciąży.

Drugorzędowymi punktami końcowymi badania były niepożądane punkty końcowe u płodu w momencie porodu (LGA – *large for gestational age*; SGA – *small for gestational age*; poród przedwczesny; śmiertelność noworodków; hipoglikemia i hiperglikemia noworodków; poważne zaburzenia rozwojowe – MCA – *major congenital anomalies*). Analiza wykazała znamienne zwiększone ryzyko bycia małym w stosunku do wieku ciążowego, gdy matka była leczona metforminą, w porównaniu do terapii insuliną. Ba-



dacze zwracają uwagę na możliwość, większego przybywania na wadze dzieci z ciąż leczonych insuliną, co może powodować względnie niższą wagę u dzieci z ciąż leczonych samą metforminą. Leczenie skojarzone zwiększało ryzyko przedterminowego porodu, hipoglikemii noworodka oraz że dziecko będzie duże w porównaniu do wieku ciążowego. I znów badacze zwracają uwagę, że przyczyną wzrostu ryzyka jest raczej nasilona hiperglikemia u matki (wymagająca leczenia skojarzonego), a nie sam rodzaj terapii.

Przedstawiona praca jest pierwszym badaniem oceniającym zależność między ekspozycją na metforminę a ryzykiem rozwoju hipo- lub hiperglikemii u dzieci w wieku powyżej 1-go tygodnia wraz z oceną występowania otyłości, cukrzycy oraz trudności w rozwoju ruchowo-społecznym w wieku 9-12 lat. Wyniki tego badania przyczyniły się do zmian w dokumentach rejestracyjnych dla metforminy firmy Merck – „stosowanie metforminy można rozważyć w czasie ciąży i w fazie prekoncepcyjnej jako uzupełnienie leczenia insuliną lub alternatywę dla insuliny”.

Od wielu lat wzrasta liczba otyłych kobiet zachodzących w ciążę. Także badanie fińskie potwierdziło, że kobiety z cukrzycą ciążową wymagające leczenia farmakologicznego mają albo nasiloną nadwagę lub otyłość (średnie BMI w badanej populacji od 29,7 kg/m² – leczone samą metforminą do 34,0 kg/m² – leczonych samą insuliną). Lawinowo rosnąca liczba otyłych kobiet w ciąży, sprzyja szukaniu alternatywnych rozwiązań, które będą korzystne dla matki, nie będą przynosiły szkody dziecku, a dodatkowo odciążą system opieki medycznej. Część Towarzystw Diabetologicznych dopuszcza stosowanie metforminy, jako leczenie drugiego rzutu lub pierwszego w przypadku braku zgody pacjentki na insulinoterapię lub ze względu na koszty, choć zaleca stosowanie insuliny, jako leczenie pierwszego rzutu.

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) ewoluuje i w zaleceniach z 2022 roku po raz pierwszy umożliwiło stosowanie metforminy przez kobiety z PCOS w pierwszym trymestrze ciąży, ale z zaleceniem odstawienia leku najpóźniej do końca pierwszego trymestru. Ponadto PTD zezwoliło na stosowanie metforminy w okresie przedkoncepcyjnym u kobiet z cukrzycą typu 2, jednak nadal zalecają jej odstawienie, zaraz po poczęciu i przejście na leczenie insuliną. W uzasadnieniu, nadal podkreśla się brak pewności co do późnych działań niepożądanych dotyczących zdrowia dzieci. Wydaje się, że ostatnie badanie obejmujące znacznie większą grupę kobiet niż wcześniejsze metaanalizy rozwiało te wątpliwości.

Stosowanie metforminy u kobiet z PCOS w okresie koncepcyjnym i w pierwszym trymestrze ciąży jest korzystne ze względu na poprawę płodności i poprawę wyników we wczesnym okresie ciąży, a dodatkowo może zapobiec wystąpieniu cukrzycy ciążowej. Natomiast dalsze stosowanie

metforminy u kobiet z cukrzycą typu 2, może okazać się korzystne ze względu na zmniejszenie nadmiernej insulinooporności. Ciąża jest stanem fizjologicznie zwiększonej insulinooporności, ale gdy insulinooporność jest nadmierna, jak to ma miejsce w cukrzycy typu 2, zastosowanie leku, który ją zmniejsza, a przez to zmniejsza zapotrzebowanie na insulinę, wydaje się logicznym rozwiązaniem. Zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę, umożliwia także części kobiet z GDM, wymagających farmakoterapii, stosowanie jedynie leczenia doustnego. Badania wykazały, że ten sposób terapii jest przez kobiety z GDM znacznie lepiej akceptowany niż insulina. Zdecydowana większość kobiet w ciąży (ok. 77%) leczonych metforminą stwierdziła, że chciałyby takiego samego leczenia podczas swojej następnej ciąży, podczas gdy tylko 27% pacjentek leczonych insuliną woli ją od metforminy. Szczególnie atrakcyjna wydaje się terapia metforminą dla pacjentek, które chcą uniknąć wstrzyknięć insuliny - doustna terapia jest zarówno prostsza, jak i wygodniejsza oraz nie wymaga prowadzenia specjalistycznych szkoleń. Nie bez znaczenia są też inne działania metforminy, w tym np. redukcja apetytu, co ułatwia stosowanie się do zalecanego w ciąży prawidłowego sposobu odżywiania we wszystkich grupach kobiet stosujących metforminę (PCOS, DM2, GDM).

Z dużym prawdopodobieństwem, wraz z nowymi wynikami badań, takich jak przedstawione badanie fińskie, ewolucji ulegną także zalecenia Towarzystw Diabetologicznych. Wydaje się, że metformina stanie się stopniowo leczeniem pierwszego rzutu u otyłych kobiet z GDM z cukrzycą ciążową, u których nie wystarcza stosowanie samej diety, z ewentualną możliwością dołączenia insuliny, w razie braku wyrównania. Insulina niewątpliwie pozostanie leczeniem pierwszego rzutu w przypadku wcześniej wykrytej cukrzycy ciążowej (przed 24 tygodniem ciąży) oraz jawnej cukrzycy w ciąży, która wymaga intensywnego leczenia od samego początku. Udokumentowanie, że metformina nie wpływa negatywnie na rozwój dziecka, pozwoli także pacjentkom z PCOS i cukrzycą typu 2 na kontynuację leczenia metforminą w drugim i trzecim trymestrze ciąży. U części kobiet z PCOS może zapobiec to powstania GDM, a tych z cukrzycą typu 2 opóźnić stosowanie insuliny albo znacznie zmniejszyć na nią zapotrzebowanie.

W ostatnich zaleceniach PTD (*Curr Top Diabetes*, 2023; 4:3-4) podkreślono, że metformina nie ma działania teratogennego na płód oraz że ma wiele korzystnych działań wykazanych w czasie ciąży dla pacjentek z GDM, w tym mniejszy przyrost masy ciała oraz niższy odsetek noworodków z nadmiernym wzrastaniem. Mimo to nadal nie rekomenduje się jej do leczenia ciężarnych (z powodu braku długofalowych danych dotyczących rozwoju dzieci) i rekomenduje się odstawienie metforminy do końca I trymestru.

Bibliografia

1. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study BMJ Open Diab Res Care 2022; 10:e002363. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002363
2. Rowan J, Hague WM, Gao W et al. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. N Engl J Med 2008; 358:2003-2015. doi: 10.1056/NEJMoa0707193
3. Scherneck S, Schlinke N, Beck E et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a prospective cohort study. Reprod Toxicol 2018; 81:79-83
4. Rowan J, Rush EC, Plank LD et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. BMJ Open Diab Res Care 2018; 6:e000456. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000456
5. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. Diabetologia. 2017; 60(9):1612-1619, doi: 10.1007/s00125-017-4351-y, indexed in Pubmed: 28770325
6. 2022 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. Curr Top Diabetes, 2022; 2(1):1-13014
7. 2024 Standards of Care in Diabetes. The position of Diabetes Poland. Curr Top Diabetes, 2023; 4(3-4)