

# Metformina w ciąży

## Metformin in pregnancy

Julia Bijok<sup>1</sup>, Małgorzata Bińkowska<sup>1,2</sup>, Grzegorz Jakiel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Oddział Kliniczny Położnictwa i Ginekologii, SPSK im. Prof. Orłowskiego w Warszawie, Polska

<sup>2</sup> I Klinika Ginekologii i Położnictwa – CMKP, SPSK im. Prof. Orłowskiego w Warszawie, Polska

### Streszczenie

Metformina jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, zwiększającym wrażliwość tkanek na działanie insuliny. W zespole policystycznych jajników i cukrzycy ciążowej podobnie jak w cukrzycy typu 2 istotną rolę odgrywa insulinoporność i hiperinsulinemia. Zastosowanie metforminy ze względu na jej korzystny wpływ na profil metaboliczny może przynosić potencjalne korzyści u pacjentek ciężarnych. Jednocześnie istnieje jednak ryzyko negatywnego oddziaływania na płód, ponieważ lek przechodzi przez łożysko.

W niniejszym opracowaniu omówiono bezpieczeństwo i możliwe zastosowanie terapeutyczne metforminy u pacjentek ciężarnych.

Słowa kluczowe: **metformina / ciąża/cukrzyca ciążowa / niepłodność / zespół policystycznych jajników /**

### Abstract

Metformin is an oral insulin-sensitizing anti-diabetic drug. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and gestational diabetes (GDM) are both associated with insulin resistance and hyperinsulinemia. Metformin can bring potential benefits in pregnant women due to its favorable metabolic effect. Nevertheless, there is a possibility of adverse effects on the fetus as metformin crosses the placenta.

In this review we discuss safety and indications for metformin administration in pregnancy.

Key words: **metformin / pregnancy / gestational diabetes / GDM / infertility / polycystic ovary syndrome /**

Wykaz użytych skrótów:

**PCOS** – zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*);

**AMPK** – kinaza białkowa zależna od AMP (ang. *AMP – activated kinase*);

**GDM** – cukrzyca ciążowa (ang. *Gestational Diabetes*);

**WHR** – wskaźnik talia – biodro (ang. *waist-to-hip ratio*).

### Adres do korespondencji:

Julia Bijok

I Klinika Ginekologii i Położnictwa – CMKP SPSK im. Prof. Orłowskiego w Warszawie

ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, Polska

e-mail: julia.bijok@gmail.com

Otrzymano: 17.01.2014

Zaakceptowano do druku: 23.02.2014

## Wstęp

Metformina jest doustnym lekiem przeciwcukrzycowym o plejotropowym działaniu na tkanki szczególnie wrażliwe na insulinę – wątrobę, mięśnie szkieletowe, tkankę tłuszczową, śródbłonek naczyń i jajniki. Zmniejszając glukoneogenezę w hepatocytach oraz uwrażliwiając tkanki na działanie insuliny, jednocześnie nie zwiększa jej wytwarzania, co eliminuje ryzyko hipoglikemii i nadmiernego przyrostu masy ciała [1].

Insulinooporność jest podstawową przyczyną hiperglikemii u osób z cukrzycą typu 2. Stanowi również istotną komponentę zespołu policystycznych jajników (*Polycystic Ovary Syndrome* – PCOS) i może być jedną z przyczyn obserwowanej w nim niepłodności [2, 3].

W ciąży, szczególnie w drugim trymestrze, dochodzi do zmniejszenia wrażliwości tkanek na insulinę i związanej z tym nietolerancji glukozy w podobnym mechanizmie, jaki występuje w cukrzycy typu 2 [4].

Ze względu na niekorzystny wpływ hiperglikemii na rozwijający się płód istotne jest utrzymywanie prawidłowych wartości glikemii u ciężarnych. Właściwa kontrola nie zawsze jest możliwa jedynie za pomocą diety. Wspomniany mechanizm działania metforminy sprawia, że może ona przynosić potencjalne korzyści u pacjentek ciężarnych. Należy jednak pamiętać, że metformina przechodzi przez łożysko, a jej stężenie we krwi pępowinowej osiąga co najmniej połowę wartości stężenia we krwi ciężarnej [5].

Metformina może zatem oddziaływać na rozwijający się płód, co niesie za sobą potrzebę wnikliwej analizy bezpieczeństwa jej stosowania oraz wynikających z niego korzyści [6].

## Cel pracy

Celem niniejszego opracowania było omówienie bezpieczeństwa oraz wskazań do stosowania metforminy w ciąży na podstawie najnowszego piśmiennictwa.

## Materiał i metody

Za pomocą bazy PubMed dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego stosowania metforminy w ciąży, wpisując hasła „*metformin and pregnancy*”, „*metformin and polycystic ovary syndrome*”, „*metformin safety and pregnancy*”. Dodatkowo przeszukano wykaz piśmiennictwa odszukanych prac w celu odnalezienia cytowanych badań. W pracy przedstawiono wyniki najważniejszych i najbardziej aktualnych badań.

## Mechanizm działania metforminy

W 1994 roku po raz pierwszy opisano korzystny wpływ metforminy u kobiet z PCOS, polegający na zwiększeniu częstości występowania miesiączek i obniżeniu stężeń androgenów, co było rezultatem uwrażliwienia tkanek na działanie insuliny. Obserwacja ta pośrednio wskazywała na rolę insulinooporności w patogenezie PCOS [2].

Mechanizm działania metforminy jest złożony. Według najnowszych doniesień podstawą działania metforminy jest aktywacja kinazy białkowej zależnej od AMP (ang. AMP – *Activated Kinase*; AMPK) oraz hamowanie funkcji oddechowej mitochondrium [2]. Poprawa metabolizmu lipidów jest natomiast wynikiem hamowania aktywności karboksylazy acetyloCoA. Wzrost zużycia glukozy w wątrobie i tłuszczu trzewnym zwiększa reestryfikację wolnych kwasów tłuszczowych, obniża lipolizę

wolnych estrów i stężenia tłuszczów, co zapobiega stłuszczeniu wątroby. Metformina istotnie poprawia również zużycie glukozy w mięśniach szkieletowych. Dodatkowo prawdopodobnie moduluje oś inkrzynową, stymulując glukagonopodobny peptyd 1 (ang. *Glukagon Like Peptide*; GLP-1) i ekspresję jego receptora oraz innych receptorów insulinotropowych poprzez receptor aktywowany przez proliferatory peroksydomów  $\alpha$  (ang. *Peroxide Proliferator-activated Receptor* –  $\alpha$ ; PPAR $\alpha$ ) [2]

U kobiet z PCOS poprawa insulinooporności obniża stymulowaną przez insulinę sterydogenezę w jajnikach. Metformina hamuje ekspresję genu CYP 17 w komórkach tekalnych, prowadząc do zmniejszenia produkcji androstendionu i w konsekwencji obniżenia stężenia LH. Natomiast zmniejszenie aktywności aromatazy, dehydrogenazy  $3\beta$  – hydroksysteroidowej ( $3\beta$  – HSD), białka regulującego steroidogenezę (ang. *Steroidogenic Acute Regulatory Protein*; StAR) i ekspresji genu CYP11A w komórkach ziarnistych prowadzi do obniżenia FSH [2]

## Bezpieczeństwo metforminy w ciąży

Przez wiele lat doustne środki przeciwcukrzycowe były w ciąży przeciwwskazane ze względu na obawę przed ich teratogennym działaniem, a jedynym dopuszczalnym lekiem była insulina.

Pierwsze dane dotyczące wpływu metforminy na rozwijający się płód pochodzą z klinik leczenia niepłodności. Metformina jest szeroko stosowana do indukcji owulacji u pacjentek z zespołem policystycznych jajników, samodzielnie lub w celu uwrażliwienia jajników na działanie cytrynianu kłomifenu [7]. *Oligomenorrhea* występująca w PCOS utrudnia diagnostykę wczesnej ciąży. Z tego względu u wielu kobiet metformina stosowana była w pierwszym trymestrze ciąży, w okresie organogenezy, co umożliwiło pośrednie zbadanie jej bezpieczeństwa dla płodu [2].

Przeprowadzona w 2006 r. przez Gilberta i wsp. meta-analiza 8 badań, w których metformina stosowana była w pierwszym trymestrze ciąży, nie wykazała zwiększonego ryzyka występowania wad strukturalnych u płodu i potwierdziła wcześniejsze obserwacje *in vitro* na temat bezpieczeństwa leku [8].

Należy jednak podkreślić, że dotychczas nie opublikowano wiarygodnych badań z grupą kontrolną, dotyczących stosowania metforminy w ciąży u ludzi i lek należy do kategorii B leków stosowanych w czasie ciąży i karmienia piersią wg Światowej Organizacji Zdrowia (w badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu teratogennego, ale nie prowadzono badań na ludziach). Jedynym dotychczas zarejestrowanym wskazaniem dla metforminy jest leczenie cukrzycy typu 2, ale refundowane pozarejestrowane wskazania obejmują również nieprawidłową tolerancję glukozy oraz zespół insulinooporności, w tym PCOS.

## Zastosowanie metforminy w ciąży

W niniejszym opracowaniu omówione zostaną trzy potencjalne zastosowania metforminy u pacjentek ciężarnych, bądź planujących ciążę:

- Kontynuacja leczenia niepłodności wynikającej z PCOS.
- Profilaktyka poronień i powikłań późnej ciąży u pacjentek z PCOS.
- Samodzielne leczenie cukrzycy ciążowej (ang. *Gestational Diabetes* – GDM) konkurencyjne lub komplementarne do insuliny.

## Metformina w PCOS

Mechanizm insulinooporności obserwowany u pacjentek z zespołem policystycznych jajników różni się od tego, który występuje w cukrzycy typu 2 i otyłości [2]. W związku z obniżoną wrażliwością mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej na insulinę, stymulowany przez nią wychwyt glukozy jest upośledzony. Wtórna do hiperglikemii hiperinsulinemia wywołuje zwiększoną produkcję androgenów przez jajniki i nadnercza, które u pacjentek z PCOS pozostają wrażliwe na działanie insuliny. Jednocześnie w wątrobie zahamowana zostaje produkcja osoczowego białka wiążącego androgeny. Wymienione zmiany są jedną z postulowanych przyczyn objawów klinicznych obserwowanych w PCOS i stanowią punkt uchwytu dla opisanego wyżej mechanizmu działania metforminy.

Istotne ograniczenia, wynikające z różnic dotyczących metodologii, charakterystyki grupy badanej i definicji punktów końcowych randomizowanych badań dotyczących stosowania metforminy w ciąży u pacjentek z PCOS, utrudniają porównanie ich rezultatów. Wcześniej publikowane badania retrospektywne obejmowały natomiast mało liczne grupy.

### Indukcja owulacji

Wywołany insulinoopornością hiperandrogenizm powoduje zaburzenia owulacji i związaną z tym niepłodność. Obecnie podstawowym lekiem stosowanym w PCOS w celu indukcji owulacji jest cytrynian klomifenu, a jego skuteczność została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych [9, 10, 11].

W badaniu Legro i wsp. z 2007, w którym porównywano skuteczność metforminy i cytrynianu w kombinacji lub osobno w celu indukcji owulacji u pacjentek z PCOS, zauważono, że w grupie stosującej metforminę szansa na owulację była prawie o połowę niższa niż w grupie otrzymującej cytrynian klomifenu (29% vs 49%;  $p < 0,001$ ). W grupie stosującej kombinację obu leków odsetek owulacji był natomiast najwyższy – 60%. Dodatkowo u pacjentek, które otrzymywały metforminę stwierdzono korzystniejszy profil metaboliczny: obniżenie współczynnika masy ciała (ang. *Body Mass Index*; BMI), obniżenie stężenia całkowitego testosteronu, wzrost stężenia białka wiążącego hormony płciowe (ang. *sex-hormone binding globulin*; SHBG) i obniżenie stopnia insulinooporności mierzonego metodą HOMA-IR (ang. *Homeostatic model assessment of insulin resistance*) [12].

Wyniki przytoczonego badania, pozornie przemawiające na niekorzyść metforminy, wymagają właściwej interpretacji. Mechanizm działania metforminy nie polega bowiem na bezpośredniej indukcji owulacji, a stosowanie jej jako jedynego leku stymulującego jajczkowanie jest bezzasadne. Dzięki zastosowaniu leku przeciwcukrzycowego obniżony jest natomiast poziom glikemii w osoczu, co prowadzi do obniżenia stężenia insuliny i w konsekwencji obniża poziom androgenów we krwi, sprzyjając prawidłowej funkcji jajników. Metformina wydaje się również zwiększać wrażliwość tkanek na działanie cytrynianu klomifenu [7].

### Powikłania położnicze

Jednym z postulowanych pozytywnych efektów stosowania metforminy u pacjentek z PCOS jest zmniejszenie ryzyka poronienia, co wynika z obniżenia ekspresji receptora dla androgenów w endometrium, a także stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu 1 (ang. *Plasminogen Activator Inhibitor – 1*; PAI-1) i endoteliny -1 we krwi [2, 13].

Jak wynika jednak z analizy 38 badań, znajdujących się w bazie Cochrane, zastosowanie metforminy w kombinacji z cytrynianem klomifenu lub osobno u pacjentek z PCOS leczonych z powodu niepłodności, pomimo pozytywnego wpływu na liczbę uzyskanych ciąż, nie zwiększyło odsetka żywych urodzeń, który jest podstawowym miernikiem efektywności terapii niepłodności [14].

Interesującym potencjalnym działaniem terapeutycznym metforminy jest zmniejszenie ryzyka powikłań późnej ciąży u pacjentek z PCOS. W 2012 roku Vanky i wsp. opublikowali wyniki epianalizy 2 badań na łącznej grupie 313 ciężarnych pacjentek z PCOS, u których od I. trymestru do terminu porodu stosowano metforminę (850-1000 mg 2x/d) lub placebo [15]. W grupie stosującej metforminę częstość występowania porodu przedwczesnego była niższa niż w grupie placebo (3% vs 11%,  $p < 0,01$ ). W odróżnieniu od innych autorów nie zaobserwowano natomiast różnic pomiędzy grupami w częstości występowania cukrzycy ciążowej i preeklampsji [16]. Pomimo obiecujących wyników przytoczonej pracy obecnie nie zaleca się stosowania metforminy w celu zmniejszenia ryzyka powikłań położniczych u pacjentek z PCOS.

### Wpływ metforminy na implantację

Aktualnym przedmiotem zainteresowania badaczy jest wpływ metforminy na okres okołoinplantacyjny. Zgodnie z proponowaną hipotezą, poprzez aktywację AMPK, która odgrywa kluczową rolę w zwalczaniu stresu oksydacyjnego, metformina poprawia środowisko wewnątrzmaciczne, promując implantację i zmniejszając ryzyko samoistnego poronienia [17]. Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań.

### Czynniki prognostyczne działania metforminy w PCOS

Należy pamiętać, że PCOS nie jest jednorodną jednostką chorobową. W 2010 r. Palomba i wsp. na podstawie kryteriów rotterdamskich wyróżnili cztery podstawowe fenotypy zespołu i udowodnili, że wyniki położnicze są od nich zależne [18]. Najgorsze rokowanie (czterokrotny wzrost powikłań położniczych i neonatologicznych) obserwowano u pacjentek z pełnoobjawowym PCOS oraz u pacjentek, u których występowały zaburzenia miesiączkowania i biochemiczne wykładniki hiperandrogenizacji, bez charakterystycznego ultrasonograficznego obrazu jajników. U tych pacjentek istotną rolę odgrywają zaburzenia metaboliczne, w tym insulinooporność, i to właśnie te pacjentki mogą odnieść potencjalne korzyści z terapii metforminą. Pacjentki regularnie miesiączkujące mają natomiast najprawdopodobniej zachowaną wrażliwość tkanek na insulinę, co podważa zasadność wprowadzania leków antycukrzycowych.

Czynniki, które prawdopodobnie mają wpływ na efekt działania metforminy u pacjentek z PCOS są:

- masa ciała (korzystniejszy efekt u pacjentek z niższym BMI),
- insulinooporność (lepszy efekt u pacjentek wykazujących zmniejszoną wrażliwość tkanek na insulinę),
- hiperandrogenizm,
- wysoki współczynnik talia-biodra (ang. *waist-to-hip ratio*; WHR – najkorzystniejszy efekt u pacjentek  $>28$  r.ż.), a także
- czynniki genetyczne (polimorfizm w zakresie genów OCT1/OCT2, odpowiedzialnych za farmakokinetykę metforminy) [2].

**Metformina w terapii GDM**

Podstawowym sposobem leczenia cukrzycy ciążyowej niewrażliwej na leczenie dietą jest obecnie insulinoterapia. Obok niewątpliwych korzyści terapeutycznych niesie ona szereg objawów ubocznych, takich jak nadmierny przyrost masy ciała oraz hipoglikemia noworodka. Odrebną kwestią jest ponadto niechęć ciężarnych do tej formy terapii [19].

Największe dotychczas opublikowane badanie randomizowane, w którym porównywano skuteczność metforminy względem insuliny w terapii cukrzycy ciążyowej, zostało przeprowadzone przez Rowan i wsp. na grupie 733 ciężarnych, u których cukrzycę zdiagnozowano między 20 a 33 t.c. (badanie pod nazwą: „Metformin versus Insulin for the treatment of Gestational Diabetes” – MIG) [20]. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania dotyczył wyników neonatologicznych ogółem (poród przedwczesny, niska punktacja Apgar, niewydolność oddechowa, hipoglikemia, uraz okołoporodowy), natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały pomiary antropometryczne noworodka i wykładniki metaboliczne u ciężarnej. W badaniu, zgodnie z założeniami autorów, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie wyników neonatologicznych ogółem pomiędzy grupą kobiet przyjmujących insulinę a grupą przyjmującą metforminę (występowanie niepomysłnego wyniku neonatologicznego 32% vs 32,2%;  $p>0,1$ ). W grupie przyjmującej metforminę stwierdzono natomiast niższe wartości glikemii u ciężarnej 2 godziny po posiłku (111 mg% vs 115 mg%;  $p=0,003$ ), niższy przyrost masy ciała ciężarnych od momentu włączenia do badania do 37 t.c. (0,4 kg vs 2 kg;  $p<0,001$ ) oraz rzadsze występowanie skrajnej hipoglikemii u noworodków ( $<1,6$  mmol/l; 12% vs 30%;  $p=0,008$ ).

W mniej licznych badaniach potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy w terapii cukrzycy ciążyowej [21-24]. Nie zaobserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic w zakresie łącznych wyników neonatologicznych. Ryzyko hipoglikemii noworodka było natomiast niższe w przypadku stosowania metforminy. Ponadto pacjentki przyjmujące metforminę charakteryzowały się niższym lub podobnym przyrostem masy ciała od rozpoznania cukrzycy ciążyowej do porodu, co pacjentki otrzymujące insulinę. Podsumowanie wyników opublikowanych badań przedstawiono w tabeli I.

**Terapia łączona (metformina + insulina)**

W przytoczonych badaniach u części pacjentek, szczególnie w przypadku obecności kilku czynników ryzyka insulinoporności, kontrola glikemii przy pomocy samej metforminy nie była zadowalająca i konieczne okazało się włączenie dodatkowo in-

suliny. Istotne różnice w częstości prowadzenia terapii łączonej (10-46%) wynikają najprawdopodobniej z różnic w zakresie badanych populacji (rasa, wstępne BMI, liczba nieprawidłowych pomiarów glikemii).

W grupie Rowan i wsp. z 2008 r. włączenia insuliny wymagała prawie połowa badanych (46%). Były to kobiety o wyższych wyjściowych wartościach glikemii i wyższym BMI [20]. Zgodnie z wynikami innych autorów konieczność włączenia insuliny pozwalają również przewidzieć wysokie wartości fruktozaminy i hemoglobiny glikowanej (HbA1c), a także wczesne postawienie rozpoznania cukrzycy ciążyowej [22, 24].

Warto zauważyć, że w badaniu Rowan i wsp. pacjentki, u których stosowano terapię łączoną, wymagały niższych łącznych dawek insuliny (42 j. vs 50 j.), a zadowolenie ze stosowanego leczenia było u nich wyższe niż w grupie stosującej samą insulinę [20]. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy.

**Rozkład tkanki tłuszczowej w organizmie**

Ekspozycja w życiu płodowym na duże dawki insuliny, jak ma to miejsce u płodów matek z cukrzycą ciążyową, wywołuje zmiany epigenetyczne, które z kolei prowadzą do niekorzystnego rozkładu tkanki tłuszczowej u dzieci, predysponując je do rozwoju chorób metabolicznych, w szczególności cukrzycy typu 2 [4, 25].

W przyszłości insulinoporność rozwijają częściej hipertroficzne noworodki matek cukrzycowych niż te o prawidłowej masie ciała [26]. Zaproponowano hipotezę, że metformina zmniejsza oporność tkanek na insulinę również u płodu, poprawiając jego profil metaboliczny [4].

W 2011 r. Rowan i wsp. przedstawili wyniki badania pediatrycznego, któremu w 2. roku życia poddane zostało potomstwo kobiet biorących udział we wspomnianym wyżej badaniu MIG z 2008 r. (Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MIG TOFU) [27]. Autorzy zaobserwowali istotne statystycznie różnice w zakresie grubości podskórnej tkanki tłuszczowej u dzieci matek, które otrzymywały metforminę względem dzieci matek, które stosowały insulinę (obwód ramienia [17,2+/-1,5 vs 16,7 +/-1,5 cm;  $p=0,002$ ]; fałd skórny w okolicy podłopatkowej [6,3+/-1,9 vs 6,0+/-1,7 mm;  $p=0,02$ ]; fałd skórny na mięśniu dwugłowym ramienia [6,03+/-1,9 vs 5,6+/-1,7 mm;  $p=0,04$ ]). Nie stwierdzono natomiast różnicy w całkowitej ilości tkanki tłuszczowej. Autorzy uznali, że u dzieci matek, które dostawały metforminę, rozkład tkanki tłuszczowej w organizmie był korzystniejszy, co może skutkować niższym ryzykiem powikłań metabolicznych w przyszłości [27].

Tabela I. Podsumowanie wyników randomizowanych badań z grupą kontrolną, w których porównywano zastosowanie metforminy względem insuliny w terapii cukrzycy ciążyowej.

Badanie	Metformina/ Insulina (n)	Przyrost masy ciała [kg]*	Hipoglikemia noworodka (%)
Rowan i wsp. 2008	751 (388/363)	0,4 ( $\pm 2,9$ ) vs 2 ( $\pm 3,3$ )**	3,3% vs 8,1%**
Ijas i wsp. 2010	100 (50/50)	8,6 ( $\pm 3,3$ ) vs 9,2 ( $\pm 5,5$ )	8,5% vs 14%
Niromanesh i wsp. 2012	160 (80/80)	3,3 ( $\pm 1,4$ ) vs 4,5 ( $\pm 1,7$ )**	3,8% vs 2,5%
Spaulonci i wsp. 2013	94 (47/47)	0,5 ( $\pm 2,5$ ) vs 2,3 ( $\pm 2,7$ )**	13% vs 22,5%**
Terti i wsp. 2013	217 (110/107)	1,8 ( $\pm 2,6$ ) vs 2,2 ( $\pm 3,0$ )	16,5% vs 16,8%

\* od momentu włączenia do badania do porodu; \*\* różnica znamiennej statystycznie ( $p<0,05$ )

## Uwagi praktyczne

Najczęściej opisywanymi objawami ubocznymi metforminy są zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, dyspepsja, wzdęcia, biegunki), które przejściowo występują nawet u kilkadziesiąt procent pacjentów. Rzadziej opisywane są zaburzenia wchłaniania witaminy B12, a kontrolę jej stężenia zaleca się przy długotrwałym stosowaniu wysokich dawek leku. Niezmiernie rzadko obserwuje się kwasicę mleczanową [6].

Dawka uznawana za skuteczną terapeutycznie wynosi 1700 – 2000 mg. Warto zauważyć, że efekt kliniczny leku pojawia się dopiero po dłuższym okresie stosowania. Ze względu na brak rekomendacji dotyczących stosowania metforminy w ciąży, czas trwania terapii ustala lekarz.

## Badania w toku

Więcej danych na temat korzyści neonatologicznych płynących ze stosowania metforminy w ciąży przyniosą być może wyniki dwóch obecnie prowadzonych badań randomizowanych. Jedno z nich dotyczy stosowania metforminy u otyłych ciężarnych bez cukrzycy (*Metformin in Obese Nondiabetic Pregnant women – MOP*). Jako punkt końcowy tego badania określono urodzeniową masę ciała noworodków. Drugie badanie (*Metformin in Women with Type 2 Diabetes in pregnancy – MiTY*) dotyczy natomiast wyników neonatologicznych u ciężarnych z cukrzycą t. 2, u których stosowano terapię łączoną (insulina + metformina) ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov)).

## Wnioski

- Metformina stosowana w leczeniu cukrzycy ciążowej jest równie efektywna jak insulina i wydaje się, że może być bezpiecznie stosowana.
- Mimo wielu przesłanek teoretycznych, nadal brakuje wystarczających dowodów klinicznych na skuteczność metforminy w zapobieganiu powikłaniom ciąży, związanym z PCOS.

## Oświadczenie autorów

1. Julia Bijok – przegląd literatury, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Małgorzata Bińkowska – przegląd literatury, przygotowanie manuskryptu.
3. Grzegorz Jakiel – ostateczna weryfikacja i akceptacja manuskryptu.

## Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

## Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

## Piśmiennictwo

1. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 2002, 137, 25-33.
2. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev.* 2009, 30 (1), 1-50.
3. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014, 43 (1), 123-147.
4. Feig DS, Moses RG. Metformin therapy during pregnancy: good for the goose and good for the gosling too? *Diabetes Care.* 2011, 34 (10), 2329-2330.
5. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005, 83, 1575-1578.
6. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Metabolism.* 2013, 62 (11), 1522-1534.
7. Jakimiuk A. Rola metforminy w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS). *Ginekol Pol.* 2008, 79 (1), 8-13.
8. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006, 86 (3), 658-663.
9. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, [et al.]. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007, 356 (6), 551-566.
10. Guzik D. Treating the polycystic ovary syndrome the old-fashioned way. *N Engl J Med.* 2007, 356, 622-624.
11. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol.* 1983, 62, 196-202.
12. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, [et al.]. Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999, 84, 1617-1622.
13. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Zullo F. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2009, 92 (5), 1646-1658.
14. Tang T, Lord JM, Norman RJ, [et al.]. Insulin-sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, 20, (1).
15. Vanky E, DE Zegher F, Diaz M, [et al.]. On the potential of metformin to prevent preterm delivery in women with polycystic ovary syndrome - an epi-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012, 91 (12), 1460-1464.
16. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, [et al.]. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002, 77 (3), 520-525.
17. Banerjee P, Bhone RR, Pal R. Diverse Roles of Metformin During Peri-Implantation Development: Revisiting Novel Molecular Mechanisms Underlying Clinical Implications. *Stem Cells Dev.* 2013, 22, 2927-2934.
18. Palomba S, Falbo A, Russo T, [et al.]. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril.* 2010, 94 (5), 1805-1811.
19. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013, 8 (5), e64585.
20. Rowan JA, Hague WM, Gao W, [et al.]. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008, 358 (19), 2003-2015.
21. Ijäs H, Väärämäki M, Morin-Papunen L, [et al.]. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG.* 2011, 118 (7), 880-885.
22. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, [et al.]. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2013, 15 (3), 246-251.
23. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, [et al.]. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012, 98 (3), 422-429.
24. Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, [et al.]. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013, 209 (1), 34.e1-7.
25. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, [et al.]. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes.* 2000, 49, 2208-2211.
26. Dyer JS, Rosenfeld CR, Rice J, [et al.]. Insulin resistance in Hispanic large-for-gestational-age neonates at birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007, 92, 3836-3843.
27. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, [et al.]. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MIG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care.* 2011, 34 (10), 2279-2284.