

Cukrzyca ciążowa – czy można stosować leki doustne?

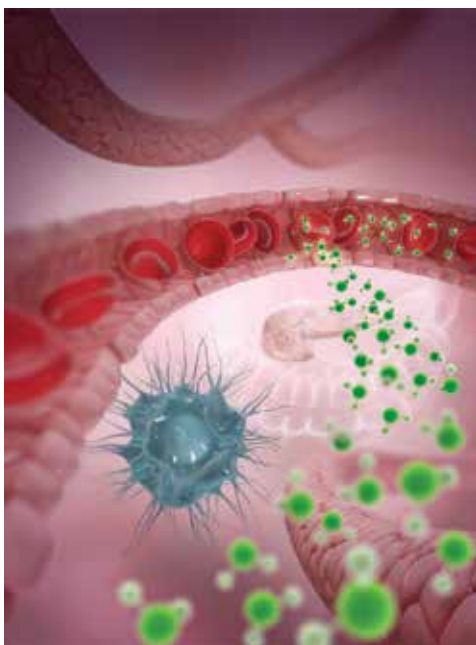
LISA E. MOORE, MD, FACOG

Obecnie dostępne doustne leki hipoglikemizujące są zasadniczo bezpieczne i skuteczne w czasie ciąży. Mogą one stwarzać znacznie mniejsze ryzyko dla płodu niż nieleczone cukrzyca ciążowa.

Cukrzyca ciążową definiuje się jako nietolerancję glukozy, która występuje lub zostaje po raz pierwszy stwierdzona podczas ciąży. W Stanach Zjednoczonych częściej występuje wśród Afroamerykanek, Latynosów i rdzennych Amerykanek, chociaż przeprowadzone badania wskazują, że status społeczno-ekonomiczny może wykazywać ściślejszy związek z cukrzycą ciążową niż rasa lub pochodzenie etniczne.^{1,2}

Cukrzyca ciążowa występuje w przebiegu 1-14% ciąż w Stanach Zjednoczonych i liczba ciąż powikłanych cukrzycą stale się zwiększa.^{3,4} W przebiegu tych ciąż istnieje zwiększone ryzyko makrosomii, dystocji barkowej oraz hipoglikemii u noworodków. Uzyskano ponadto przekonujące dowody wskazujące, że programowanie wewnątrzmaciczne może usposabiać dzieci matek chorych na cukrzycę ciążową do występowania otyłości w dzieciństwie.^{5,6}

U kobiet, u których nie udaje się uzyskać normoglikemii za pomocą samej diety i wysiłku fizycznego, złotym standardem leczenia cukrzycy w czasie ciąży, zarówno występującej przed ciążą, jak i cukrzycy ciążowej, jest stosowanie insuliny. Kontrowersje dotyczące stosowania leków doustnych w czasie ciąży wiążą się głównie z obawami o nieznaną wpływ na rozwijający się płód, ale istnieją również wątpliwości dotyczące skuteczności tych leków w czasie



Ilustracja: Hybrid Medical Animation

ciąży, zwłaszcza w świetle wyników badania Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO), w którym wykazano, że nawet niewielka hiperglikemia u matki wiąże się z niekorzystnym wpływem na płód.⁷

W niniejszym artykule omówiono możliwość zastosowania w ciąży glibenklamidu i metforminy, dwu najczęściej stosowanych i najdokładniej zbadanych doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowania dowolnego leku podczas ciąży zależy od tego, czy przechodzi on przez łożysko i wpływa na płód.

Wiele leków często stosowanych w czasie ciąży (np. magnez) swobodnie przechodzi przez łożysko i oddziałuje na płód, a więc samo przechodzenie przez łożysko nie jest czynnikiem automatycznie wykluczającym stosowanie danego leku podczas ciąży.

Glibenklamid jest pochodną sulfonilomocznika drugiej generacji, która jest metabolizowana w wątrobie. Lek ten działa przez pobudzenie trzustki do wytwarzania większych ilości insuliny. Nie powinien być przyjmowany przez chorych uczulonych na sulfonamidy. Maksymalne stężenie glibenklamidu w osoczu osiągnęte jest w ciągu 4 godzin. Food and Drug Administration (FDA) sklasyfikowała glibenklamid jako lek należący do kategorii B stosowania w czasie ciąży (w badaniach na zwierzętach nie wykazano ryzyka dla płodu, ale nie przeprowadzono odpowiednich badań kontrolowanych u ludzi, lub też badania na zwierzętach wskazywały na działanie niepożądane na płód, ale badania u ciężarnych kobiet nie potwierdziły zagrożenia

Dr Moore, associate professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of New Mexico Health Sciences Center, Albuquerque, New Mexico. Dr Moore nie zgłosiła żadnych konfliktów interesów odnoszących się do treści tego artykułu.

dla płodu). Do objawów niepożądanych należą nudności, wymioty, biegunka oraz swędząca wysypka.

Posługując się modelem perfundowanego płata łożyska, Elliott i wsp. wykazali, że transport glibenklamidu przez łożysko jest nieistotny.⁸ Wykorzystując ten sam model, Kraemer i wsp. wykryli aktywny transport glibenklamidu z krążenia płodowego do krążenia matczyne, który może przyczynić się do ochrony płodu przed ekspozycją na lek.⁹

Langer i wsp. oceniali krew pępowinową w momencie porodu i porównali ją z jednocześnie uzyskaną surowicą matczyną.¹⁰ U żadnego z noworodków nie stwierdzono mierzalnych ilości glibenklamidu pomimo wykrycia leku w surowicy matczynej. W jednym z badań, zaprojektowanym w celu oceny farmakokinetyki glibenklamidu w czasie ciąży, stwierdzono, że jego stężenie we krwi pępowinowej wynosiło 70% stężenia w surowicy matki.¹¹ Inne badania wskazują, że stężenie glibenklamidu w organizmie płodu może wynosić 1-2% stężenia w organizmie matki.^{12,13}

Najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym glibenklamidu jest hipoglikemia u matek. Langer i wsp. stwierdzili jednak, że stężenie glukozy we krwi poniżej 40 mg/dl wystąpiło tylko u 2% kobiet przyjmujących glibenklamid, w porównaniu z 20% pacjentek otrzymujących insulinę.¹⁰ W innych badaniach nie stwierdzono różnicy w częstości występowania hipoglikemii.^{14,15}

Metformina jest lekiem z grupy biguanidów, który działa przez zmniejszanie oporności tkanek obwodowych na insulinę, zmniejszanie stężenia triglicerydów w osoczu oraz hamowanie glukoneogenezy. Lek ten nie podlega metabolizmowi i jest usuwany przez nerki.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi metforminy są objawy ze strony przewodu pokarmowego: biegunka, nudności i wymioty. Objawy te można często zmniejszyć, stosując preparaty o przedłużonym uwalnianiu oraz stopniowo zwiększając dawkę leku. FDA zalicza metforminę do kategorii C stosowania w czasie ciąży (w badaniach na zwierzętach wykazano niekorzystny wpływ na płód, ale nie przeprowadzono odpowiednich badań kontrolowanych u ludzi, a potencjalne korzyści mogą uzasadniać stosowanie leku u ciężarnych kobiet pomimo potencjalnych zagrożeń). Metformina rzadko wywołuje hipoglikemię. Wielu lekarzy przepisuje ten lek w celu wywołania owulacji u kobiet bez cukrzycy, ale z zespołem policystycznych jajników.

W kilku badaniach wykazano, że metformina swobodnie przechodzi przez łożysko. Co najmniej w jednym badaniu stwierdzono, że stężenie metforminy w próbkach krwi pobranych z tętnicy i żyły pępkowej było zbliżone do stężenia we krwi matczynej lub nawet od niego większe.¹⁶

W badaniu Metformin in Gestational Diabetes Trial (MiG) porównano 363 kobiety przyjmujące metforminę z 370 przyjmującymi insulinę¹⁷ i stwierdzono, że noworodkowe wyniki leczenia nie różniły się istotnie między tymi grupami. Hipoglikemia u noworodków występowała nieco rzadziej w grupie leczonej metforminą, ale autorzy zaobserwowali też trend w kierunku częstszych samoist-

Do zapamiętania

- Chociaż zarówno glibenklamid, jak i metformina przechodzą przez barierę łożyskową, wydaje się, że oba leki mogą być bezpiecznie stosowane w leczeniu cukrzycy ciążyowej.
- Glibenklamid i metformina są skutecznymi, wygodnymi i tanimi lekami alternatywnymi wobec insuliny.

nych porodów przedwczesnych wśród ciężarnych przyjmujących metforminę (7,2 vs 4,1% w grupie otrzymującej insulinę).

Glueck i wsp. obserwowali przez 18 miesięcy dzieci urodzone przez kobiety, które zaszły w ciążę w czasie leczenia metforminą, a następnie dalej przyjmowały ten lek przez całą ciążę z powodu zespołu policystycznych jajników.¹⁸ Autorzy nie zaobserwowali żadnych wad u płodów. Dzieci podzielono w zależności od płci, a następnie porównano ich długość oraz masę ciała w momencie urodzenia oraz po 3, 6, 9, 12 i 18 miesiącach z danymi na temat dzieci urodzonych przez matki bez cukrzycy zebranych przez Centers for Disease Control and Prevention (CDC). W grupie leczenia metforminą chłopcy mieli mniejszą długość ciała w wieku 3 miesięcy (59,5±4,3 vs 62,1±2,5 cm w grupie kontrolnej z bazy danych CDC), a chłopcy urodzeni przedwcześnie mieli mniejszą długość ciała w wieku 12 miesięcy (odpowiednio 76,3±4,1 vs 77,6±4,3 cm). W porównaniu z grupą kontrolną z bazy danych CDC donoszeni chłopcy urodzeni przez matki przyjmujące metforminę mieli mniejszą masę ciała po 3, 6 i 12 miesiącach. Dziewczynki w grupie metforminy miały mniejszą długość ciała w momencie urodzenia oraz mniejszą długość i masę ciała po 3 miesiącach, ale później nie stwierdzano już różnic w porównaniu z grupą kontrolną.

Autorzy ocenili również rozwój motoryczny i społeczny, posługując się kwestionariuszem oceny rozwoju motorycznego i społecznego opracowanym przez American Academy of Pediatrics i nie stwierdzili opóźnienia rozwoju u żadnego z dzieci.

W niedawno opublikowanej pracy Rowan i wsp. przedstawili dane z dwuletniej obserwacji niemowląt urodzonych przez matki uczestniczące w badaniu MiG.¹⁹ Jedną z hipotez ocenianych w tym badaniu przyjmowała, że ekspozycja na metforminę w życiu płodowym będzie wiązać się z mniejszą ilością centralnej tkanki tłuszczowej u potomstwa, a co za tym idzie, mniejszą insulinoopornością. W porównaniu z grupą leczoną tylko insuliną autorzy nie stwierdzili różnic wskaźników centralnej tkanki tłuszczowej, łącznej masy tkanki tłuszczowej ani procentowej zawartości tłuszczu w organizmie. Dzieci narażone na działanie metforminy miały większy obwód ramienia oraz grubszy fałd skóry nad mięśniem dwugłowym ramienia i nad grzbietem łopatki, co wskazuje, że większa ilość tłuszczu była gromadzona bardziej podskórnym niż w okolicy narządów trzewnych lub ektopowo.

Najdłuższą opublikowaną obserwacją dzieci narażonych na działanie metforminy w okresie życia płodowego jest badanie TOFU (The Offspring Follow-Up), czyli dwuletnia obserwacja dzieci urodzonych przez matki uczestniczące w badaniu MiG.¹⁹ Glibenklamid jest stosowany od 2000 roku, ale dotychczas nie opublikowano badań, w których przedstawiono by dane z obserwacji dzieci eksponowanych na jego działanie w okresie życia płodowego. Wydaje się jasne, że żaden z tych leków nie jest teratogenny. Pytania o odległe metaboliczne następstwa ekspozycji *in utero* pozostają jednak bez odpowiedzi.

Skuteczność

W kilku randomizowanych próbach klinicznych porównano glibenklamid z insuliną, oceniając skuteczność leczenia na podstawie przeciętnego stężenia glukozy we krwi na czczo oraz 2 godziny po posiłku. Langer i wsp. przypisali losowo 201 kobiet do podawania glibenklamidu, a 203 do podawania insuliny i nie stwierdzili różnic w kontroli glikemii ani wynikach leczenia w okresie okołourodzeniowym.¹⁰ U ośmiu kobiet (4%) leczenie glibenklamidem okazało się nieskuteczne i konieczne było zastosowanie insuliny.

Jacobson i wsp. porównali retrospektywnie 268 kobiet przyjmujących insulinę z 236 przyjmującymi glibenklamidem.²⁰ Autorzy zaobserwowali, że normoglikemię uzyskano u większego odsetka kobiet leczonych glibenklamidem niż insuliną. Nie stwierdzono różnic masy urodzeniowej ani odsetka dzieci o dużej masie ciała w stosunku do wieku ciążowego. Wśród pacjentek leczonych glibenklamidem częściej występował stan przedrzucawkowy, a dzieci urodzone przez te kobiety częściej wymagały fototerapii. U kobiet leczonych insuliną stwierdzono większy wskaźnik masy ciała, a urodzone przez nie dzieci były częściej przyjmowane na oddziały intensywnej opieki noworodkowej.

Największą próbą kliniczną, w której oceniano metforminę, było badanie MiG.^{17,21} W tym badaniu 363 kobiety zostały randomizowane do grupy leczonej metforminą, a 370 – insuliną. Prawie połowa kobiet w grupie metforminy (168 czyli 46,3%) wymagała dodatkowego leczenia insuliną, a 27 (7,4%) przerwało przyjmowanie leku z powodu różnych działań niepożądanych.

Przeprowadziliśmy randomizowaną próbę kliniczną, w której porównaliśmy metforminę z glibenklamidem u 149 kobiet chorych na cukrzycę ciążową.²² Częstość niepowodzenia leczenia, wyrażającego się nieuzyskaniem normoglikemii, była dwukrotnie większa wśród kobiet leczonych metforminą niż glibenklamidem. Natomiast u kobiet, u których udało się uzyskać normoglikemię w czasie leczenia metforminą, glikemia na czczo i po posiłkach była podobna jak u leczonych glibenklamidem, a wyniki leczenia u noworodków również były podobne.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) w Wielkiej Brytanii, który wydaje wytyczne dla

National Health Service, zaleca stosowanie metforminy przed i podczas ciąży oraz doradza, aby zaraz po potwierdzeniu ciąży przerywać stosowanie leków doustnych – z wyjątkiem metforminy – u kobiet chorych na cukrzycę przed ciążą. W wytycznych NICE opowiedziano się również za metforminą i glibenklamidem jako lekami, które można stosować w leczeniu cukrzycy ciążowej. Pełne zalecenia wraz z dowodami, na których je oparto, można znaleźć pod adresem: www.nice.org.uk/CG063full-guideline.

Obecnie w naszym ośrodku stosujemy glibenklamid jako lek pierwszego rzutu u kobiet chorych na cukrzycę ciążową, a także u wybranych pacjentek chorych na cukrzycę typu 2. U kobiet trafiających pod naszą opiekę już leczonych metforminą kontynuujemy stosowanie tego leku, o ile utrzymywana zostaje odpowiednia kontrola glikemii.

Jako uzupełnienie leczenia insuliną i glibenklamidem stosujemy również metforminę. Z naszego doświadczenia wynika, że metformina stosowana jak lek uwrażliwiający tkanki na działanie insuliny pozwala na zmniejszenie dawki insuliny potrzebnej do uzyskania normoglikemii. Metformina działa również dobrze u pacjentek z umiarkowaną hiperglikemią na czczo (≤ 115 mg/dl).

Wygoda leczenia

Stosowanie insuliny stwarza kilka problemów u ciężarnych. Muszą one nauczyć się, jak wstrzykiwać sobie lek i odmierzać dawkę insuliny, a ponadto, jeśli stosowane są różne typy insuliny, muszą one kontrolować, jakie dawki poszczególnych insulin mają przyjmować o wyznaczonych porach. W czasie ciąży konieczne mogą być wielokrotne zmiany dawkowania insuliny. Można to zestawić z wygodą przyjmowania tabletki jeden do trzech razy dziennie. Łatwość stosowania leczenia prowadzi do lepszego przestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjentki oraz lepszych wyników leczenia.

W badaniu MiG tydzień po porodzie pacjentki wypełniały kwestionariusz służący do oceny akceptacji leczenia.¹⁷ Spośród kobiet przyjmujących metforminę 76,6% stwierdziło, że wybrałoby metforminę podczas następnych ciąż, w porównaniu z 27% kobiet leczonych insuliną. Więcej kobiet w grupie metforminy (59%) niż insuliny (35%) stwierdziło, że stosowanie leku, który otrzymywały, było najłatwiejszą częścią leczenia cukrzycy w czasie ciąży.

Koszt

W Stanach Zjednoczonych zarówno metformina, jak i glibenklamid są dostępne za 4 dolary w dwóch ogólnokrajowych sieciach sprzedaży detalicznej. Można to porównać z kosztem standardowej fiołki insuliny (100 j/ml) o objętości 10 ml: ceny insuliny krótko działającej i insuliny izofanowej wynoszą od 24,88 do 75 dolarów za fiołkę.

Kluczowe zagadnienia

- Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że rozwój cukrzycy ciąży może zależeć w większym stopniu od statusu społeczno-ekonomicznego niż rasy lub pochodzenia etnicznego.
- Zgłaszano zastrzeżenia dotyczące wpływu doustnych leków przeciw cukrzycowych na płód oraz ich skuteczności w czasie ciąży.
- Glibenklamid pobudza trzustkę do wytwarzania większych ilości insuliny.
- Metformina zmniejsza oporność tkanek obwodowych na insulinę i stężenie triglicerydów w osoczu, a także hamuje glukoneogenezę.
- W czasie ciąży konieczne mogą być częste zmiany dawek insuliny.

Szybko działające insuliny, takie jak lispro (Humalog) i aspart (Novolog), kosztują co najmniej 128 dolarów za fiolkę. Ceny glarginy (Lantus) mieszczą się w przedziale 110-160 dolarów za fiolkę. Pacjentce przyjmującej do 33 jednostek insuliny na dobę jedna fiolka wystarczy na 30 dni. Jeśli pacjentka przyjmuje kombinację insulin, na przykład krótko działającą lub lispro w połączeniu z insuliną izofanową, koszt odpowiednio wzrasta.

Podsumowanie

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) nie opowiada się obecnie ani za, ani przeciwko stosowaniu doustnych leków przeciw cukrzycowych podczas ciąży. Ostatni biuletyn techniczny ACOG dotyczący tej kwestii opublikowano we wrześniu 2001 roku.⁴ W biuletynie tym stwierdzono po prostu, że konieczne są dalsze badania na ten temat.

Glibenklamid w pewnym stopniu przechodzi przez łożysko. Większość badań wskazuje, że ilość leku przechodzącego przez łożysko może być minimalna, ale w jednym badaniu stwierdzono, że stężenie leku u płodu może wynosić nawet 70% stężenia w surowicy matki. Glibenklamid skutecznie utrzymuje normoglikemię. Częstość niepowodzeń leczenia wynosi zwykle 4-18%.²³ Najczęstszym działaniem niepożądanym glibenklamidu jest hipoglikemia, chociaż jej częstość jest mniejsza lub zbliżona do tej u pacjentek przyjmujących insulinę. Wyniki leczenia u noworodków są podobne jak w przypadku kobiet leczonych insuliną.

Metformina również przechodzi przez łożysko. Płód jest poddany działaniu metforminy w ilościach, które mogą być równoważne stężeniu leku w surowicy matki lub też je przekraczać. Ekspersi przypuszczają, że może to być korzystne dla płodu ze względu na zmniejszenie masy urodzeniowej oraz ograniczenie programowania wewnątrzmacicznego w kierunku otyłości w dzieciństwie. Dane z dwuletniej obserwacji potomstwa matek, które przyjmowały metforminę w badaniu MiG, nie wskazują

na różnicę zawartości tłuszczu w organizmach tych dzieci w porównaniu z dziećmi urodzonymi przez kobiety przyjmujące insulinę.¹⁹

W żadnym z badań nie stwierdzono działań teratogennych związanych ze stosowaniem metforminy. Stosowanie metforminy jako jedyne leku w terapii cukrzycy w czasie ciąży wiąże się z dużą częstością niepowodzeń takiego leczenia. Najskuteczniejsze wydaje się stosowanie metforminy jako leku poprawiającego insulinowrażliwość i łączonego w tym celu z insuliną lub glibenklamidem.

Podsumowując, doustne leki przeciw cukrzycowe, a konkretnie metformina i glibenklamid, mogą być stosowane w leczeniu cukrzycy ciąży, ponieważ są bezpieczne, skuteczne, wygodne i tanie.

Contempory OB/GYN, Vol. 57, No. 2, February 2012, p. 28. Gestational diabetes. Should you use oral agent?

PIŚMIENNICTWO

1. Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol.* 1992;135(9):965-973.
2. Link CL, McKinlay JB. Disparities in the prevalence of diabetes: is it race/ethnicity or socioeconomic status? Results from the Boston Area Community Health (BACH) survey. *Ethn Dis.* 2009;19(3):288-292.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006;29(Suppl 1):S43-S48.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). *Gestational diabetes.* *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):525-538.
5. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics.* 2003;111(3):e221-e226.
6. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2287-2292.
7. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
8. Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):807-812.
9. Kraemer J, Klein J, Lubetsky A, Koren G. Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: implications for fetal safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):270-274.
10. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1134-1138.
11. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(6):607-614.
12. Nanovskaya TN, Nekhayeva I, Hankins GD, Ahmed MS. Effect of human serum albumin on transplacental transfer of glyburide. *Biochem Pharmacol.* 2006;72(5):632-639.
13. Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):303-313.
14. Ogunyemi D, Jesse M, Davidson M. Comparison of glyburide versus insulin in management of gestational diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2007;13(4):427-428.
15. Anjalakshi C, Balaji V, Balaji MS, Seshiah V. A prospective study comparing insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(3):474-475.
16. Vanky E, Zahlens K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1575-1578.
17. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003-2015.
18. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftsring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who

- conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1323-1330.
19. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Wouldes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2279-2284.
 20. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):118-124.
 21. Rowan JA. A trial in progress: gestational diabetes. Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl 2):S214-S219.
 22. Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):55-59.
 23. Moore TR. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. A critical appraisal. *Diabetes Care.* 2007;30 (Suppl 2):S209-S213.

KOMENTARZ

Dr n. med. Małgorzata Godziejewska-Zawada
 Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego
 Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Artykuł dotyczący cukrzycy ciążyowej porusza bardzo ważny temat, jakim jest jej leczenie. Zgodnie z definicją cukrzyca ciążyowa to każdy rodzaj zaburzeń gospodarki węglowodanowej rozpoznany po raz pierwszy podczas ciąży. Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego cukrzycę ciążyową rozpoznajemy wtedy, gdy stężenie glukozy na czczo przekracza 100 mg/dl, a po obciążeniu (w 2 godzinie testu doustnego obciążenia glukozą) 140 mg/dl. Zgodnie z tymi samymi zaleceniami prawidłowe stężenia glukozy warunkujące stadium G0 cukrzycy ciążyowej (nie wymagające leczenia farmakologicznego) to wartości do 60-90 mg/dl na czczo i do 120 mg/dl po posiłku. Średnie stężenia glukozy w ciągu doby nie powinny przekraczać 95 mg/dl. Wartość hemoglobiny glikowanej powinna wynosić <6,1%.

Zasadniczym powodem zaburzeń gospodarki węglowodanowej w czasie ciąży jest niewystarczające, w stosunku do zapotrzebowania, wydzielanie insuliny przez komórki β u ciężarnej. Przyczyną dużego zapotrzebowania na insulinę jest fizjologicznie rozwijająca się insulinooporność matki. Dzięki niej glukoza jest dostarczana dziecku, a matka do swojego metabolizmu wykorzystuje kwasy tłuszczowe. W prawidłowej ciąży zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć nawet trzykrotnie.

Wraz z narastającą częstością otyłości zwiększa się również liczba kobiet w ciąży z rozpoznaną cukrzycą ciążyową. Cukrzyca ciążyowa to dla matki zwiększone ryzyko stanu przedrzucawkowego, konieczności cięcia cesarskiego oraz 20-60% ryzyko rozwoju cukrzycy w ciągu 5-10 lat. Natomiast dla dziecka, tak jak wspomniała autorka, większe ryzyko urazu okołoporodowego, spowodowane dysto-

cją barkową, makrosomia oraz zwiększone ryzyko otyłości i cukrzycy w dzieciństwie i w okresie dorostania.

Zwiększająca się liczba przypadków cukrzycy ciążyowej stwarza coraz większy problem terapeutyczny. Każda kobieta z tym rozpoznaniem musi być przeszkolona w zakresie stosowania diety i obsługi glukometru, a w przypadku braku skuteczności diety przejść przeszkolenie w zakresie stosowania insuliny. U większości kobiet chorych na cukrzycę ciążyową wystarczy leczenie samą dietą, jednak problem leczenia farmakologicznego narasta lawinowo i za chwilę systemy wdrażające insulinoterapię u chorych na cukrzycę ciążyową staną się niewydolne. Mimo dopuszczenia przez FDA do leczenia cukrzycy ciążyowej glibenklamidu (obecnego w Stanach Zjednoczonych pod nazwą glyburide) nie znalazł się on w zaleceniach dotyczących leczenia cukrzycy ciążyowej większości europejskich i amerykańskich towarzystw diabetologicznych.

W artykule autorka przedstawiła nie tylko wyniki badań porównujących leczenie insuliną, metforminą i glibenklamidem, ale również aspekt bezpieczeństwa doustnego leczenia hipoglikemizującego dla dziecka, w czasie ciąży i po jej zakończeniu. Jak dotychczas, żadne badanie nie wykazało negatywnego wpływu wymienionych leków doustnych na płód i dziecko. Skuteczność terapii insuliną i glibenklamidem jest porównywalna. Tylko u 4% kobiet leczonych glibenklamidem trzeba było włączyć do leczenia insulinę dla wyrównania glikemii. Metformina okazała się mniej skuteczna – prawie połowa pacjentek musiała mieć dołączoną insulinę, aby uzyskać docelowe stężenia glukozy. Niemniej jednak leczenie to było i tak lepiej oceniane przez pacjentki niż terapia samą insuliną od początku.

Leczenie metforminą w czasie ciąży dla ginekologa i diabetologa ma jeszcze jeden aspekt. Jest to, zalecana przez PTD i inne towarzystwa diabetologiczne, konieczność odstawienia metforminy natychmiast po stwierdzeniu ciąży. Metforminę stosują kobiety z rozpoznaną przed ciążą cukrzycą typu 2 oraz pacjentki z zespołem policystycznych jajników (PCOS). W tej ostatniej grupie metformina jest stosowana w celu zmniejszenia insulinooporności i łatwiejszego poczęcia. Badania wykazały, że pozostawienie leczenia metforminą poprawia wyniki ciąży. Dylemat lekarza polega na tym, że odstawienie metforminy na początku ciąży może być niekorzystne dla kobiety, a decyzja o kontynuacji leczenia metforminą może się okazać niekorzystna dla lekarza, który stosuje je niezgodnie z zaleceniami.

Przedstawione przez autorkę stanowisko National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) w Wielkiej Brytanii (www.nice.org.uk/CG063fullguideline), w którym zalecono, aby zaraz po potwierdzeniu rozpoznania ciąży przerywać sto-

sowanie leków doustnych – z wyjątkiem metforminy – u kobiet chorych na cukrzycę przed ciążą oraz opowiedziano się za metforminą i glibenklamidem jako lekami, które można stosować w leczeniu cukrzycy ciążyowej, wydaje się korzystnym wyłomem w dotychczasowych zaleceniach. Warto zwrócić uwagę, że te pragmatyczne zalecenia zostały wydane w Wielkiej Brytanii w 2008 roku i na razie nie zostały zmienione.

Chociaż większość kobiet może być leczona dietą, a część, mam nadzieję, w niedalekiej przyszłości lekami doustnymi, zawsze będzie grupa kobiet, które do wyrównania glikemii w czasie ciąży będą wymagały insuliny. U części przyczyną cukrzycy ciążyowej będzie proces autoimmunologiczny toczący się w komórkach β , dlatego zwłaszcza u szczupłych pacjentek warto zlecić badanie przeciwciał anti-GAD (dekarboksylazie kwasu glutaminowego). Natomiast u części ciężarnych tak wzrośnie zapotrzebowanie na insulinę, że trzustka stanie się czasowo niewydolna. W obu tych grupach leczenie insuliną w dawce pozwalającej osiągnąć dobre wyrównanie glikemii będzie nieodłączną częścią terapii.

Dlatego także wtedy, gdy do zaleceń zostaną dopuszczone leki doustne, należy pamiętać o podstawowej zasadzie, aby każdego pacjenta (w tym przypadku pacjentkę) traktować indywidualnie. Jeżeli nie udaje się osiągnąć docelowych wartości glikemii u ciężarnej stosującej prawidłową dietę, nie należy zwlekać z rozpoczęciem lub intensyfikacją leczenia farmakologicznego (gdy będzie to możliwe także lekami doustnymi) lub z dołączeniem do dotychczasowej terapii insuliny.

Nie można też zapomnieć o wykonywaniu badań oceniających gospodarkę węglowodanową po ciąży. Zgodnie z zaleceniami PTD konieczne jest badanie stężenia glukozy na czczo raz w roku.

Opublikowanie artykułu Lisy E. Moore uważam za ważny i niosący nadzieję element w dyskusji nad metodami leczenia cukrzycy ciążyowej.

ZALECANE PIŚMIENICTWO

- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1134-38
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477-86.
- Janet A Rowan, William M Hague, Wanzhen Gao, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358(19):2003-15.
- Mark B Landon, Catherine Y Spong, Elizabeth Thom, Marshall W Carpenter, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:1339-48.
- Thomas A Buchanan, Kathleen A. Page. Approach to the patient with gestational diabetes after delivery. *JCEM.* 2011;96:3592-98.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2012. *Diabetologia Kliniczna.* 2012;1(supl. A):A41-A43.