

Cukrzyca ciążowa (ang. Gestational diabetes mellitus, GDM), definiowana jako zaburzenia tolerancji glukozy ujawniające się w ciąży, jest najczęstszym powikłaniem metabolicznym tego okresu. Matczyzna hiperglikemia wpływa na odpowiedź hormonalną płodu oraz syntezę insuliny, co ma kluczowe znaczenie dla jego rozwoju i może programować jego metabolizm. GDM zwiększa bowiem ryzyko wystąpienia otyłości, zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2 (DM2) i chorób układu sercowo-naczyniowego u potomstwa w późniejszym wieku. Szybkie rozpoznanie hiperglikemii w ciąży oraz skuteczne i bezpieczne (dla matki i płodu) terapie regulujące poziom glukozy matki są zatem kluczowe dla prawidłowego rozwoju i dojrzewania tkanek i narządów płodu.

Metformina jest doustnym biguanidem, który działa przede wszystkim przez hamowanie glukoneogenezy w wątrobie. Zwiększa także wychwyt glukozy w tkankach obwodowych i zmniejsza wchłanianie glukozy w przewodzie pokarmowym. Metformina nie wpływa bezpośrednio na wydzielanie insuliny dzięki czemu nie powoduje stanu hipoglikemii, co czyni ją bezpieczniejszą od innych leków na cukrzycę.

Metformina stanowi obecnie tzw. złoty standard w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz insulinooporności w wielu krajach i jest jednym z najczęściej przepisywanych leków na świecie. Stosowana jest również u kobiet cierpiących na zespół policystycznych jajników. Coraz więcej uwagi budzi również jej potencjalna aktywność przeciwnowotworowa oraz przeciwstarzeniowa.

Jednak leczenie cukrzycy ciążowej przy użyciu metforminy jest dyskusyjne. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne od wielu lat podtrzymuje brak rekomendacji do stosowania metforminy u kobiet ciężarnych. W przeciwieństwie do insuliny metformina przenika przez łożysko i występuje w klinicznie istotnych stężeniach w tkankach płodu i łożyska co oznacza, że może potencjalnie wpływać na rozwijający się płód. Brak jest również badań nad długofalowymi skutkami prenatalnej ekspozycji na metforminę. Dostępne dane pochodzą z badań dzieci co nie pozwala na określenie pełnego ryzyka chorób, w tym zaburzeń metabolicznych ujawniających się dopiero w czwartej lub piątej dekadzie życia.

Celem projektu jest zbadanie wpływu leczenia metforminą w ciąży i laktacji na trajektorię rozwoju potomstwa i możliwe zmiany w jego epigenomie. Doświadczenia zostaną przeprowadzone na modelu zwierzęcym. Samice szczurów z eksperymentalnie wywołaną cukrzycą ciążową będą leczone metforminą lub terapią skojarzoną – metforminą i insuliną w okresie ciąży i laktacji. Potomstwo będzie badane w następujących punktach czasowych: 1. dzień życia, 21. dzień życia (moment odsadzenia od matki), 20. tydzień oraz w wieku 18 miesięcy (jest to wiek ok. 45-50 lat w przeliczeniu na długość życia człowieka).

W tkankach zaangażowanych w utrzymanie homeostazy glukozy we krwi (wątroba, tkanka tłuszczowa, jelita, mięśnie) zbadane zostaną, specyficzne dla tych tkanek, parametry rozwoju i dojrzewania, markery związane z metabolizmem komórkowym, czynniki prozapalne oraz szlak aktywności metforminy w komórkach. Ponadto, zbadane zostanie wpływ leczenia metforminą matki na mechanizmy epigenetyczne kształtujące epigenom potomstwa. Zmiany w epigenomie czyli tzw. modyfikacje epigenetyczne mogą mieć istotny wpływ na stan zdrowia potomstwa.

Autorka projektu ma nadzieję, że uzyskane wyniki przyczynią się do zrozumienia niezbadanego do tej pory, wpływu leczenia metforminą kobiet w ciąży na zdrowie potomstwa w wieku dorosłym i zostaną wykorzystane do opracowania skutecznej i bezpiecznej terapii cukrzycy ciążowej.