

Wpływ leczenia metforminą matki w ciąży i laktacji na programowanie zaburzeń metabolicznych u potomstwa- poszukiwanie markerów epigenetycznych i komórkowych.

promotor: **dr hab. Monika Słupecka-Ziemilska** (Zespół Kliniczno-Badawczy Epigenetyki Człowieka IMDik PAN)

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 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 płodu i długoterminowego zdrowia potomstwa.

Metformina jest doustnym biguanidem, uznawanym za tzw. złoty standard w leczeniu cukrzycy typu 2 oraz insulinooporności w wielu krajach co czyni ją jednym z najczęściej przepisywanych leków na świecie. Metformina reguluje poziom glikemii poprzez hamowanie glukoneogenezy w wątrobie, zwiększenie wychwytu glukozy w tkankach obwodowych oraz 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. Ważnym obszarem badań jest obecnie również aktywność przeciwnowotworowa oraz przeciwstarzeniowa metforminy.

Pomimo opisanych powyżej właściwości kontrola glikemii w cukrzycy ciążowej czy też zespole policytycznych jajników przy użyciu metforminy jest dyskusyjna. 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 występowania zaburzeń metabolicznych ujawniających się dopiero w czwartej lub piątej dekadzie życia. Warto zaznaczyć, że Polskie Towarzystwo Diabetologiczne od wielu lat podtrzymuje brak rekomendacji do stosowania metforminy u kobiet ciężarnych chociaż w wielu krajach jest ona powszechnie stosowana (np. Wielka Brytania, Niemcy, USA). Celem projektu jest zbadanie wpływu leczenia metforminą w ciąży i laktacji na trajektorię rozwoju potomstwa i możliwe zmiany w jego epigenomie.

Doświadczenia zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem modeli zwierzęcych. 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, zbadany zostanie wpływ leczenia metforminą matki na mechanizmy epigenetyczne kształtujące epigenom potomstwa. Zmiany w epigenomie czyli tzw. modyfikacje epigenetyczne mogą mieć istotny wpływ na powstawanie tzw. pamięci metabolicznej u potomstwa. Uzyskane wyniki przyczynią się do zrozumienia niezbadanego do tej pory, wpływu leczenia metforminą kobiet w ciąży na zdrowie potomstwa w wieku dorosłym i pomogą w opracowaniu skutecznej i bezpiecznej terapii cukrzycy ciążowej.