

Progesteron, vitamine, metformin și aspirina administrate în sarcină - „mit” sau medicină bazată pe dovezi?

Progesterone, vitamins, metformin during pregnancy - "myth" or evidence-based medicine?

**Mona Elena Zvâncă¹,
Aida Petca²,
Mihaela Boț³**

1. Șef de Lucrări,
Medic primar
Obstetrică-Ginecologie,
Spitalul Universitar
de Urgență „Elias”,
București,
Universitatea de Medicină și
Farmacie „Carol Davila”
2. Asistent Universitar,
Medic primar
Obstetrică-Ginecologie,
Spitalul Universitar
de Urgență „Elias”,
București,
Universitatea de Medicină
și Farmacie „Carol Davila”
3. Asistent Universitar,
Medic primar
Obstetrică-Ginecologie,
Spitalul Universitar
de Urgență „Elias”,
București,
Universitatea de Medicină
și Farmacie „Carol Davila”

Correspondență:
Dr. Mona Zvâncă
e-mail: monazvanca@
yahoo.com

Abstract

Even though pregnancy is a physiological state and delivery is a natural phenomenon, their possible complications, even rare, are severe and costly enough as to generate a perpetual quest for efficient remedies. Before becoming evidence-based medicine, most of these therapeutic or prophylactic interventions are based on simple and direct clinical observations. **The purpose** of this paper is to investigate the multitude of administered and self-administrated supplements during pregnancy in a search for proved benefits. Therefore, we have selected a few of the most significant obstetrical complications (preeclampsia, premature delivery, gestational diabetes, early pregnancy loss) and we have analyzed the results of different clinical trials and meta-analyses regarding the outcome of routinely recommended supplements (vitamins, calcium, omega 3 fatty acids, progesterone, metformin). **Results** are largely heterogeneous and are related greatly to the construction of the clinical trials, the number and selection of patients. **Conclusion.** Clinical judgment is recommended in most cases, but therapeutic options are widely available for an important number of obstetrical complications, and there is sufficient good quality data as to apply them in clinical practice.

Keywords: pregnancy, prevention, metformin, progesterone, preeclampsia

Rezumat

Deși sarcina este o stare fiziologică normală și nașterea este un fenomen natural, posibilele complicații ale acestora, deși rare, sunt suficient de grave, costisitoare în termeni financiari și umani, astfel încât să genereze o perpetuă căutare a unor remedii eficiente. Înainte de a ajunge medicină bazată pe dovezi (evidence-based medicine), majoritatea intervențiilor terapeutice au la bază simple observații clinice. **Scopul** acestei prezentări este acela de a face o incursiune în mulțimea suplimentelor autoadministrate și administrate gravidelor, în căutarea dovezilor privind beneficiul acestora. În acest sens, am selectat câteva dintre principalele complicații obstetricale (preeclampsia, nașterea prematură, diabetul gestațional, avortul precoce) și am analizat diferitele studii clinice și metaanalize privind rezultatele unor intervenții terapeutice uzuale (vitamine, calciu, acizi grași omega 3, metformin, progesteron).

Rezultatele sunt heterogene și țin în mare măsură de calitatea studiilor clinice, de numărul mic de cazuri și de selecția pacienților. **Concluzie.** Există resurse terapeutice la îndemână pentru reducerea progresivă a incidenței diferitelor patologii asociate sarcinii.

Cuvinte-cheie: sarcină, prevenție, metformin, progesteron, preeclampsie

Hipermedicalizarea sarcinii și a nașterii, îndepărtarea acestora din teritoriul „naturalului” către teritoriul arid al „medicalului” și al chirurgiei sunt fenomene poate greu de înțeles chiar și de către femeia gravidă, și cu atât mai mult de către societate. Atâta timp cât cea mai mare parte a sarcinilor și a nașterilor decurg fără probleme în absența intervenției medicale, ce nevoie este de această desfășurare de forțe, timp și resurse? Doar 1% dintre nou-născuți au o malformație și în doar 10-20% dintre cazuri aceasta este gravă. Mai puțin de 10% dintre femeile gravide dezvoltă preeclampsia, ma-

ioritatea cazurilor fiind forme ușoare. Doar 5% dintre nașteri sunt premature și o foarte mică parte au loc sub 32 de săptămâni. Cu toate acestea, cazurile grave, oricât de puține ar fi, se însoțesc de un cost legat de viață, sănătate, anxietate, de costuri materiale pentru sistemul medical, societate și familie care justifică orice mecanism preventiv, oricât de costisitor ar fi. La aceasta se adaugă înclinarea pacientelor gravide de a considera sarcina ca o stare dincolo de fiziologic, un fel de boală pentru care trebuie să ia diverse medicamente. Suprmedicația, chiar automedicația, dă un

sentiment de siguranță, de datorie maternă împlinită, o liniștire a cugetului, chiar dacă efectele medicale nu sunt dovedite în toate cazurile. Deși studii medicale există pentru foarte multe dintre „suplimentele de sarcină” utilizate în mod curent, relevanța acestora este discutabilă fie din cauza modului de realizare a studiului, fie din cauza numărului mic de cazuri, a suprapunerii efectului cu al altor substanțe. La acestea se adaugă presiunea comercială, exercitată de diferitele companii producătoare de suplimente OTC („over the counter” - fără prescripție medicală). Ar fi de așteptat ca medicul să aibă o intervenție tranșantă de lămurire a lucrurilor prin recomandările sale. Dar lipsa unor rezultate coerente ale studiilor clinice, ambiguitatea recomandărilor oficiale și presiunea recomandărilor companiilor farmaceutice îl fac pe medicul obstetrician să își piardă perspectiva.

O încercare de sistematizare și de evaluare a efectelor celor mai frecvent utilizate suplimente în sarcină ar putea să se oprească asupra vitaminelor, progesteronului, metforminului și aspirinei.

Vitaminele

Suplimentarea dietei femeii gravide cu extracte de micronutrienți, alături de recomandarea creșterii aportului de macronutrienți și utilizarea unei hrane de calitate superioară (nu neapărat superioară cantitativ) sunt unele dintre recomandările cele mai vechi posibile, cu rădăcini adânci în tradiție. Deși nu este clar în ce măsură suplimentarea cu unele vitamine sau minerale este necesară în absența unor lipsuri evidente, unii micronutrienți s-au dovedit a fi benefici în prevenția țintită a unor probleme fetale sau complicații obstetricale. Astfel, este deja general acceptată utilitatea suplimentării dietei femeilor tinere cu acid folic, preconcepțional, în mod ideal, și în multe zone geografice această suplimentare a devenit politică populațională, prin fortifierea unor alimente.

Există ipoteza că preeclampsia - al cărei mecanism etiopatogenic, deși aparent înțeles, nu este pe deplin cunoscut - ar putea fi prevenită sau măcar ameliorată ca formă clinică prin diferite manipulări alimentare.

Calciul

Calciul este unul dintre acele minerale al căror nivel este scăzut la majoritatea populației din zonele temperate. Astfel, există o recomandare oficială de suplimentare a dietei femeilor între 19 și 50 ani cu 1000 mg calciu elemental/zi, cu 1300 mg/zi pentru fetele între 14-18 ani, cu 1500-2000 mg/zi în cazurile de aport redus de calciu (diete vegane etc.).⁽¹⁾ În cadrul acestor populații cu deficit nutrițional, cu nivel de bază scăzut al calciului, se pare că suplimentarea cu o doză mare de calciu se însoțește de reducerea ratei de preeclampsie, mai ales în cadrul grupului cu risc crescut pentru boala hipertensivă. O metaanaliză din 2014, incluzând 13 studii randomizate și peste 15000 de paciente, a evaluat efectele suplimentării cu calciu (minimum 1000 mg/zi) versus placebo asupra ratei

preeclampsiei. Suplimentarea cu calciu a înjumătățit cazurile de preeclampsie (RR 0,45, 95% CI 0,31-0,65) și hipertensiune (RR 0,45, 95% CI 0,31-0,65), cu efect mai bine exprimat în cadrul grupului de gravide cu risc crescut și cu nivel de bază al calciului mai scăzut. De menționat faptul că cel mai mare studiu dintre cele analizate nu sesizează o scădere a ratei preeclampsiei în general, ci doar o reducere a numărului de forme severe de boală⁽²⁾.

Se pare că efectul suplimentării cu calciu asupra preeclampsiei depinde în mare măsură de populația căreia i se adresează. Astfel, un studiu efectuat în SUA, incluzând 4589 de gravide nulipare, tinere, sănătoase, între 13 și 21 de săptămâni de amenoree, care au primit fie 2 g calciu/zi, fie placebo tot restul sarcinii, nu a identificat o rată mai mică de preeclampsie în grupul cu calciu (6,9% versus 7,3%)⁽³⁾.

Antioxidanții

Antioxidanții au fost încercați ca terapie preventivă pentru preeclampsie, pornind de la mecanismul patogen al leziunilor endoteliale din preeclampsie și de la constatarea unui nivel crescut al markerilor de stres oxidativ în sângele matern. Vitamina C, vitamina E, seleniul, vitamina A, diferite combinații ale acestora le regăsim în preparatele multivitaminice adresate gravidelor. O metaanaliză Cochrane care include peste 6000 de gravide din 7 studii mici constată o scădere a riscului absolut de preeclampsie cu 3% la gravidele suplimentate, ceea ce este ne semnificativ statistic⁽⁴⁾. Oricum, modul de organizare a grupurilor de studiu și numărul mic de cazuri fac ca rezultatele să fie inutilizabile clinic. În acest moment nu există o recomandare de suplimentare cu vitamina C sau cu vitamina E în scopul prevenției preeclampsiei, deoarece datele indică lipsa oricărui beneficiu în acest sens.

Acizii grași omega 3

Acizii grași polinesaturați cu lanț lung, cunoscuți și sub denumirea de acizi grași omega 3, nu sunt acizi grași esențiali, deoarece pot fi sintetizați de către organismul uman, dar în cantități insuficiente. Peștele este principala sursă exogenă de acid docosahexaenoic (DHA) și eicosapentaenoic. Aceștia sunt necesari pentru dezvoltarea și funcționarea creierului și a retinei, iar aportul zilnic recomandat este de 200 mg DHA, aport ce poate fi realizat prin 2-3 mese cu pește pe săptămână, ceea ce nu e recomandat din cauza conținutului de metil mercur. Așadar, suplimentarea cu preparate specifice este soluția. Dacă efectul asupra dezvoltării neurocomportamentale fetale este încă neclar, este cert că preparatele cu ulei de pește nu au efect asupra reducerii ratei preeclampsiei. Această ipoteză a fost ridicată datorită efectelor antiinflamatorii și antiangiogenice ale acizilor grași omega 3. Două studii ce au înrolat femei gravide cu risc de preeclampsie, care au fost randomizate să primească ulei de pește sau ulei de măsline după 16 săptămâni, nu au constatat o reducere a incidenței sau severității bolii hipertensive la grupul cu ulei de pește^(5,6).

Metforminul

Această substanță are un parcurs oarecum diferit, venind din categoria antidiabeticelor orale. Metforminul este o biguanidă cu efect hipoglicemiant, acționând în acest sens la 3 niveluri: reduce eliberarea hepatică de glucoză, reduce absorbția intestinală de glucoză, crește sensibilitatea periferică la glucoză, cu preluarea și utilizarea mai rapidă a acesteia la nivelul celulelor adipoase și musculare. Are un efect antilipolitic, cu scăderea concentrației plasmatică a acizilor grași. În plus, este documentat efectul benefic metabolic, endocrin, vascular și antiinflamator al metforminului. În acest mod contracarează mecanismele etiopatogenice implicate într-o serie de complicații obstetricale (precum avortul precoce și preeclampsia) și poate fi o formă de menținere a echilibrului glicemic la pacientele cu diabet gestațional sau chiar diabet preexistent sarcinii⁽⁷⁾. Doza terapeutică este între 1500 mg/zi și 2500 mg/zi și nu s-au sesizat beneficii la doze sub 1000 mg/zi. Pornind de la constatarea inițială că la pacientele cu anovulație cronică metforminul reduce nivelul bazal de glucoză, stimulează producția de LH, scade nivelul plasmatic de testosteron și poate duce la apariția spontană a ovulației sau potențează acțiunea diferiților agenți de stimulare a ovulației, aceste paciente, odată sarcina obținută cu participarea metforminului, au continuat utilizarea acestui medicament și s-au raportat în diferite studii rate semnificativ reduse ale avortului precoce la un grup caracterizat prin risc crescut în acest sens^(8,9). Această reducere este semnificativă, de la 36% la grupul fără metformin la 8,9% în cazul grupului ce a continuat tratamentul⁽¹⁰⁾, cifrele fiind similare în diferite studii.

Metforminul traversează placentă și realizează concentrații fetale similare cu cele maternelle. Dar nu au fost observate efecte teratogene până în acest moment, astfel încât FDA a clasificat această substanță în categoria B. Singura obiecție ar fi legată de deficitul de androgenizare la un făt de sex masculin, dar nu au fost consecințe clinice evidente până acum.

Utilizarea metforminului pe parcursul sarcinii s-a însoțit de reducerea riscului de apariție a diabetului gestațional de până la 10 ori, iar în cazul în care acesta apare, controlul glicemic poate fi obținut prin continuarea aceluiași medicament. Cel mai mare și mai important studiu privind utilizarea agenților hipoglicemianți în sarcină este „Metformin in Gestational Diabetes” (MiG)^(11,12). Acest studiu a inclus 751 de gravide cu diabet gestațional care au fost randomizate spre a primi fie metformin (1000-2000 mg/zi), fie insulină. În cadrul grupului cu metformin s-a constatat că 46,3% au necesitat suplimentare cu insulină, dar dozele necesare au fost mai mici decât în cadrul grupului ce a primit numai insulină. Aceste paciente care au necesitat dublă terapie au pornit cu un nivel de bază al glicemiei mai mare, au avut un indice de masă corporală mai mare și antecedente de diabet gestațional, adică făceau parte dintr-un grup cu risc mai mare.

Pornind de la același grup inițial de paciente cu anovulație cronică care se caracterizează din punct de

vedere fenotipic printr-un indice de masă corporală crescut, la gravidele supraponderale nediabetice sub tratament cu metformin se constată o ameliorare în sensul reducerii câștigului ponderal în sarcină, dar fără influență asupra greutății neonatale⁽¹³⁾. Nu toate studiile sunt de acord asupra acestui aspect. Un studiu britanic nu găsește nici un beneficiu asupra antropometriei materne, greutății fetale sau prognosticului neonatal⁽¹⁴⁾.

Administrarea metforminului determină reducerea nivelului de s-FLT 1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) și de endogline produse de celulele endoteliale, parte din efectul antiinflamator și antiangiogenic. În acest mod, ar acționa asupra factorilor biologici implicați în declanșarea și agravarea preeclampsiei⁽¹⁵⁾. Rezultatele clinice sunt mai greu de interpretat. Trebuie ținut cont de faptul că ele includ paciente diagnosticate anterior cu anovulație cronică și sindrom al ovarelor micropolicistice (SOPC), un grup de paciente caracterizate prin infertilitate, vârstă mai avansată la prima sarcină, risc crescut de avort spontan precoce, perturbarea placentăției și risc crescut de preeclampsie. Studiile care randomizează pacientele ce primesc tratament cu metformin față de gravide din lotul de control non-SOPC nu găsesc nici o diferență în ratele de preeclampsie sau greutate la naștere⁽¹⁶⁾. Acest lucru înseamnă că metforminul anulează handicapul biologic al femeilor cu SOPC, așadar are un efect benefic. Dar pentru o concluzie certă, sunt necesare studii care să compare gravide cu status hormonal similar.

Progesteronul

Suplimentarea cu progesteron s-a dovedit în multiple studii observaționale a fi eficientă în prevenirea nașterii premature la gravidele cu risc crescut. Aceste constatări, alături de costul redus și buna toleranță au determinat o extindere nejustificată a administrării progesteronului, considerat aproape ca un panaceu (denumirea sugerează efectul gestațional).

Progesteronul este un hormon steroid cu rol critic în dezvoltarea sarcinii precoce, cu efect de menținere a stării de liniște miometrială în a doua jumătate a sarcinii și cu implicare în declanșarea travaliului, atât la termen, cât și prematur, când se constată o reducere funcțională a progesteronului la nivel uterin, fără ca nivelul plasmatic să fie modificat^(17,18).

Principalele produse și forme de administrare sunt:

- 17 hidroxiprogesteron caproat, un progestogen sintetic cu administrare intramusculară în doze variind de la 25 mg la 5 zile până la 1000 mg/săptămână, începând de la 16 săptămâni. Este forma recomandată de FDA pentru prevenția nașterii premature la gravidele cu istoric pozitiv.

- progesteron natural sau micronizat cu administrare tipic vaginală. Avantajele acestui preparat sunt biodisponibilitatea sa uterină crescută, prin evitarea pasajului hepatic, și efectele sistemice reduse. Dozele uzuale variază între 100 și 400 mg/zi și este forma preferată în afara SUA.

- progesteron micronizat cu administrare orală.

Există câteva mari studii care au consacrat efectul progesteronului. Unul dintre acestea este studiul brazilian care a randomizat inițial 142 de gravide cu risc crescut pentru a primi 100 mg de progesteron vaginal versus placebo. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă a nașterii premature atât sub 37 de săptămâni, cât și sub 34 de săptămâni⁽¹⁹⁾. Același autor (E.B. Fonseca) reia studiul pe un grup mai mare de gravide al căror principal criteriu de selecție a fost lungimea canalului cervical sub 15 mm și care au primit 200 mg de progesteron vaginal. Rezultatele se mențin, nașterea este semnificativ întârziată în grupul cu progesteron (19,2% vs. 34,4%; risc relativ 0,56; 95% CI)⁽²⁰⁾. Un alt studiu, unul dintre cele mai recente, care are drept scop primar evaluarea beneficiului neonatal, este „OPPTIMUM”, care a recrutat 1228 de gravide cu risc crescut ce au fost randomizate pentru a primi 200 mg de progesteron vaginal versus placebo începând de la 22-24 de săptămâni până la 34 de săptămâni. În mod surprinzător, rezultatele nu indică nici reducerea ratei de naștere sub 34 de săptămâni, nici reducerea mortalității sau morbidității neonatale⁽²¹⁾.

În acest moment, recomandările de administrare a progesteronului pot fi sumarizate astfel:

■ suplimentarea cu progesteron reduce cu aproximativ o treime riscul de naștere prematură la femeile care au în antecedente o naștere prematură cu făt unic și la gravide cu col scurt ecografic (15 mm/20 mm/25 mm - depinde de protocol) în sarcina actuală;

■ pentru sarcinile multiple nu s-a dovedit eficiența suplimentarea cu progesteron, cu excepția cazurilor în care există o naștere prematură cu făt unic în antecedente sau colul este scurt în sarcina actuală;

■ utilizarea de rutină a progesteronului nu prezintă nici un beneficiu și nu este recomandată.

Concluzii

Dintre multiplele combinații de medicamente, micronutrienți și hormoni al căror beneficiu este speculat în raport cu sarcina și al căror efect este mai mult sau mai puțin testat, probabil că cea mai promițătoare asociere este reprezentată de metformin și aspirină, la care se adaugă acidul folic preconcepțional și pe parcursul primului trimestru. Rămâne de văzut și de evaluat în ce măsură aceste beneficii se vor dovedi stabile și suficiente pentru ca acest tip de profilaxie să fie introdus de o manieră generală. ■

Bibliografie

- WHO Guideline: Calcium supplementation in pregnant women <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376>.
- Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:639.
- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337:69.
- Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD004227.
- Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG* 2000; 107:382.
- Smuts CM, Huang M, Mundy D, et al. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 101:469.
- Akbar DH. Effect of metformin and sulfonylurea on C-reactive protein level well-controlled type 2 diabetics with metabolic syndrome. *Endocrine* 2003; 20:215e8.
- Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001.
- Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM, et al. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod* 2004; 19:1734e40.
- Al-Biate MA. Effect of metformin on early pregnancy loss in women with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2015; 54(3):266-9.
- 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: 2003-15.
- Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Woudes T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care* 2011; 34:2279-84.
- Syngelaki A, Nicolaidis KH, Balani J, Pastides A, Shehata H. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2016; 374(5):434-43.
- Chiswick C, Reynolds RM, Denison F, Drake AJ, Forbes S, Newby DE, Walker BR, Quenby S, Wray S, Weeks A, Lashen H, Rodriguez A, Murray G, Whyte S, Norman JE. Effect of metformin on maternal and fetal outcome in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015; 3(10):778-86.
- Fiona C. Brownfoot, MBBS; Roxanne Hastie, BBiomed Sc; Natalie J. Hannan et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*, 2016; 214(3):356e1-356-e15.
- Glueck CJ, Bornoali S, Pranikoff J, Goldenberg N, Dharashivkar S, Wang P. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med*, 2004; 21: 829-36.
- Renthal NE, Chen CC, Williams KC, et al. miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010; 107:20828.
- Mesiano S, Wang Y, Norwitz ER. Progesterone receptors in the human pregnancy uterus: do they hold the key to birth timing? *Reprod Sci*, 2011; 18:6.
- Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188:419.
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357:462-9.
- Norman JE, Marlow N, Messow CM, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2016, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00350-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00350-0).