

## Efficacia e Sicurezza dell'Uso della Metformina in Gravidanza

Il mancato riconoscimento del Diabete Gestazionale (DG) e la persistenza di elevati valori glicemici nel corso della gravidanza è associata ad outcomes materni e fetali negativi (1).

Il buon controllo glicemico nel corso della gravidanza previene o riduce significativamente il rischio degli outcomes avversi della gravidanza (1).

La terapia di prima scelta nelle donne con diagnosi di DG è la terapia comportamentale. Nelle donne in cui non si riesce a raggiungere i target glicemici auspicati, è consigliato l'avvio della terapia farmacologica: la terapia insulinica, la metformina o le sulfaniluree (1) (2).

In Italia, la sola terapia autorizzata in gravidanza è l'insulina, tuttavia l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha recentemente approvato l'uso della metformina cloridrato, limitatamente alla specialità Glucophage Unidie®, durante la gravidanza e nella fase periconcezionale (3).

Uno dei trial più rilevanti, pubblicato nel 2008, ha dimostrato che la terapia con metformina da sola o in associazione con la terapia insulinica non è associata alla comparsa di outcomes neonatali avversi (4). Successivamente, numerosi studi di intervento e metanalisi hanno valutato l'uso della metformina in corso di DG. Sebbene non in modo univoco, la maggior parte degli studi condotti depone per efficacia e sicurezza dell'assunzione della metformina in gravidanza, oltre a ipotizzare potenziali benefici, come il minor incremento ponderale materno (5) (6), il minor rischio di ipertensione gravidica materna (5), ipoglicemia materna e fetale (5) (6), macrosomia fetale (5), miglior controllo glicemico prevalentemente post-prandiale e minor fabbisogno insulinico prandiale (6), a fronte di un maggior rischio di Small for Gestational Age (SGA) (5) (7).

A fronte di quanto presente in letteratura scientifica, la pratica clinica rimane molto eterogenea, a causa dei dati contrastanti ed esigui circa gli effetti a lungo termine dei bambini nati da madri trattate con metformina durante la gravidanza. Alcuni studi hanno evidenziato, nel gruppo di nati da madri sottoposte a terapia con metformina, un peso neonatale significativamente minore alla nascita, ma un'accelerazione della crescita post-natale, per cui in età infantile i bambini hanno un BMI maggiore rispetto ai nati da madri sottoposte a terapia insulinica (7) (8). Questo pattern di

crescita sembrerebbe essere associato ad outcomes cardio-metabolici a lungo termine sfavorevole.

### **Dati di efficacia e sicurezza**

In questo panorama si inserisce una recente revisione sistematica (5) pubblicata a luglio 2021 che ha analizzato i dati disponibili in letteratura al fine di valutare la sicurezza dell'uso di metformina da sola o in associazione all'insulina per il trattamento del DG o del Diabete Mellito di Tipo 2 in gravidanza.

Per questa review sono stati selezionati solo trial clinici randomizzati e controllati, che includevano gravide affette da DG o Diabete Mellito di tipo 2 (T2DM), in terapia con metformina da sola o in associazione ad insulina e per le quali ci fossero a disposizione i dati relativi a specifici outcomes materni e fetali.

Sono stati inclusi 21 studi pubblicati tra il 2008 e il 2020, con un campione complessivo di 4545 gravide, di cui 2274 in terapia con metformina e 2271 in terapia insulinica. Gli studi inclusi sono stati eseguiti in Egitto, Pakistan, Iran, Finlandia, Canada, Australia, Nuova Zelanda, India e Brasile.

In 14 studi, comprendenti 2713 gravide, è stato analizzato l'incremento ponderale materno; nel gruppo di donne sottoposte a terapia con metformina è stato rilevato un incremento ponderale significativamente più basso, rispetto al gruppo di pazienti sottoposte a terapia insulinica [Differenza Media (MD) -1.51 kg, 95% Intervallo di Confidenza (CI) (-1.90 kg, -1.12 kg),  $P < 0.00001$ ].

In 13 studi, comprendenti 2800 gravide, è stata analizzata l'età gestazionale alla nascita; nel gruppo di pazienti sottoposte a terapia con metformina è stata rilevata un'epoca gestazionale alla nascita significativamente più bassa, rispetto al gruppo di pazienti sottoposte a terapia insulinica [MD -0.12 weeks, 95% CI (-0.21 weeks, -0.02 weeks),  $P = 0.02$ ].

In 9 studi, comprendenti 2383 gravide, è stata analizzata l'ipertensione arteriosa in gravidanza; nelle donne trattate con metformina è stato rilevato un rischio significativamente più basso [Rischio Relativo (RR) 0.63, 95% CI (0.48, 0.82),  $P = 0.0006$ ].

In 4 studi, comprendenti 479 gravide, è stato analizzato il rischio di ipoglicemia materna; nel gruppo di pazienti sottoposte a terapia con metformina è stato rilevato un rischio significativamente più basso, rispetto al gruppo di pazienti sottoposte a terapia insulinica [RR 0.33, 95% CI (0.15, 0.73),  $P = 0.006$ ].

In 19 studi, comprendenti 3069 gravide, è stato analizzato il peso neonatale; nel gruppo in trattamento con metformina è stato rilevato un peso neonatale significativamente più basso, rispetto al gruppo in terapia insulinica [MD -0.13 kg, 95% CI (-0.20 kg, -0.07 kg),  $P < 0.0001$ ].

In 18 studi, comprendenti 3594 gravide, è stato analizzato il rischio di ipoglicemia neonatale, ed è risultato significativamente ridotto nel gruppo trattato con metformina vs gruppo trattato con terapia insulinica [RR 0.56, 95% CI (0.49, 0.64),  $P < 0.00001$ ].

In 16 studi con focus specifico sul rischio di ricovero in Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) e analisi complessiva su 3365 gravide, nel gruppo trattato metformina è stato rilevato un rischio significativamente più basso [RR 0.70, 95% CI (0.56, 0.88),  $P = 0.002$ ].

In 15 studi, comprendenti 3044 gravide, è stato analizzato il rischio di macrosomia neonatale (peso alla nascita  $\geq 4000$  g); le gravidanze del gruppo trattato con metformina avevano un rischio significativamente più basso, rispetto a quello con insulina, di esitare in macrosomia neonatale [RR 0.70, 95%CI (0.59, 0.83),  $P < 0.0001$ ]. Similarmente, in 11 studi comprendenti 2702 gravide, il rischio di Large for Gestational Age (LGA > 90° centile) era significativamente inferiore nel gruppo di gravide trattato con metformina [RR 0.83, 95% CI (0.72, 0.97),  $P = 0.02$ ].

Al contrario, 12 studi comprendenti 2841 gravide, hanno mostrato un rischio significativamente più alto di Small for Gestational Age (SGA < 10° centile) nel gruppo di gravide in terapia con metformina, rispetto a quello trattato con insulina [RR 1.43, 95% CI (1.08, 1.89),  $P = 0.01$ ].

L'analisi per sottogruppi ha evidenziato che la riduzione dell'epoca gestazionale alla nascita, il minor rischio di ricovero in UTIN, di macrosomia neonatale e di LGA è trasversalmente presente nelle gravide in terapia con metformina e con metformina in associazione a terapia insulinica.

Tra il gruppo di pazienti in terapia con metformina e il gruppo di pazienti in terapia con insulina non sono state evidenziate differenze statisticamente significative in termini di: parto pretermine [RR 0.92, 95% CI (0.61, 1.39),  $P = 0.70$ ], taglio cesareo [RR 0.93, 95% CI (0.85, 1.01),  $P = 0.10$ ], controllo glicemico [MD 0.00%, 95% CI (-0.12%, 0.12%),  $P = 0.99$ ], rischio di pre-eclampsia [RR 0.72, 95% CI (0.49, 1.06),  $P = 0.09$ ], distocia di spalla [RR 0.78, 95%CI (0.35, 1.73),  $P = 0.54$ ], distress respiratorio [RR 0.77, 95% CI (0.56, 1.06),  $P = 0.11$ ], mortalità perinatale [RR 0.82, 95%CI (0.43, 1.55),  $P = 0.54$ ], Apgar score a 5 minuti [MD 0.08, 95% CI (-0.19, 0.36),  $P = 0.56$ ], Apgar score < 7 a 5 minuti [RR 1.26, 95% CI (0.72, 2.20),  $P = 0.42$ ], traumi neonatali [RR 0.89, 95% CI (0.57, 1.42),  $P = 0.64$ ], anomalie congenite [RR 0.73, 95%CI (0.41, 1.30),  $P = 0.29$ ].

Sebbene la revisione della letteratura (5) abbia potuto includere outcomes materni e fetali, i risultati di questa review, tuttavia, sono limitati a causa dell'eterogeneità nei diversi studi degli outcomes considerati. Inoltre, ci sono alcuni fattori confondenti, come l'età alla diagnosi, il BMI alla randomizzazione, il valore di HbA<sub>1c</sub> e il dosaggio di metformina assunto.

Un recente trial clinico randomizzato e controllato multicentrico spagnolo (6), pubblicato a Novembre 2021, ha analizzato l'efficacia e la sicurezza della terapia con metformina in gravidanza.

Sono state incluse 200 donne con età compresa tra 18 e 45 anni, tra la 14° e la 35° settimana gestazionale (sono state escluse donne con gravidanza gemellare, con glicemia >120 mg/dl e malattie gastrointestinali). Sono stati registrati i dati relativi al controllo glicemico in gravidanza mediante Self Blood Glucose Monitoring (SBGM), HbA<sub>1c</sub> e gli outcomes materni e neonatali, tra Ottobre 2016 e Giugno 2019.

Nel gruppo di pazienti sottoposte a terapia con metformina (n=100) è stato rilevato un controllo glicemico postprandiale significativamente migliore a pranzo e cena due settimane dopo l'arruolamento rispetto alle pazienti sottoposte a terapia insulinica [glicemia dopo pranzo: 116.76 ± 14.41 mg/dl vs 123.78 ± 15.68 mg/dl,  $P = 0.003$ ; glicemia dopo cena: 121.44 ± 13.87 mg/dl vs 125.95 ± 15.32 mg/dl  $P = 0.041$ ].

Nel gruppo di pazienti sottoposte a terapia con insulina (n=100) è stata rilevata una frequenza di episodi ipoglicemici significativamente maggiore rispetto alle pazienti sottoposte a terapia orale [55.9% vs 17.7%; odds ratio (OR), 6.118; 95% CI 3.134 - 11.944; P= 0.000].

Nel gruppo di pazienti sottoposte a terapia con metformina è stato rilevato un rischio significativamente più basso di parto indotto (45.7% vs 62.5%; OR, 0.506; 95% CI, 0.283 - 0.903; P= 0.029) e taglio cesareo [27.6% vs 52.6%; OR, 0.345; 95% CI, 0.187 - 0.625; P= 0.001).

Nel gruppo di pazienti sottoposte a terapia con metformina è stato rilevato un incremento ponderale dall'arruolamento alla 36°-37° settimana gestazionale significativamente minore (27.6% vs 52.6%; OR, 0.345; 95% CI, 0.187- 0.625; P= 0.001).

Nel gruppo di pazienti sottoposte a terapia con metformina in associazione a insulina (MET + INS), è stato rilevato un fabbisogno di insulina prandiale significativamente inferiore, rispetto alle pazienti sottoposte solo a terapia insulinica (INS) [insulina basale: 67%, insulina prandiale: 33% (INS) vs insulina basale: 92%, insulina prandiale: 8% (MET + INS), p= 0.001).

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di: glicemia media a digiuno, HbA<sub>1c</sub>, parto pretermine, epoca gestazionale alla nascita, necessità di ricovero in UTIN, ipoglicemia neonatale, ittero, distress respiratorio, vitamina B12, trigliceridi.

### **Dati di sicurezza a lungo termine**

Uno studio longitudinale australiano pubblicato nel 2018 ha analizzato la composizione corporea e il profilo metabolico di bambini nati da madri che durante la gravidanza sono state sottoposte a terapia con metformina da sola o in associazione ad insulina, o sottoposte a sola terapia insulinica (8). All'età di 2 anni non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i bambini appartenenti ai due bracci di trattamento in termini di percentuale di grasso corporeo; tuttavia, la circonferenza del braccio e lo spessore della piega bicipitale e sottoscapolare dei bambini nati da madri sottoposte a terapia con metformina era significativamente maggiore. Questo ha indotto a pensare che l'esposizione in utero alla metformina potesse modificare in maniera persistente la

disposizione del grasso corporeo e di conseguenza la sensibilità all'insulina. Pertanto, è stato eseguito uno studio longitudinale di follow-up a lungo termine, con l'obiettivo di rivalutare la composizione corporea mediante densitometria (DXA) e bioimpedenzometria (BIA), e il profilo metabolico dei bambini all'età di 7 e 9 anni nati da madri sottoposte a terapia con metformina (da sola o in associazione ad insulina) o terapia insulinica durante la gravidanza. Complessivamente sono stati arruolati 208 bambini (109 bambini, di cui 58 in terapia con metformina e 51 in terapia insulinica, ad Adelaide e 99 bambini, di cui 45 in terapia con metformina e 54 in terapia insulinica, ad Aukland). I dati dei campioni dei due centri dati sono stati analizzati separatamente, a causa dell'elevata eterogeneità della popolazione. Nel campione di Adelaide non è stata individuata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, in termini di composizione corporea all'età di 7 anni.

Mentre nel campione di Aukland, all'età di 9 anni, i nati da madri sottoposte a terapia con metformina, mostravano un peso significativamente maggiore ( $37.0 \pm 12.6$  kg vs  $32.7 \pm 7.7$  kg;  $p=0.049$ ), una circonferenza del braccio significativamente maggiore ( $23.0 \pm 4.3$  cm vs  $21.2 \pm 2.9$  cm;  $p=0.02$ ), una circonferenza addominale significativamente maggiore ( $69.1 \pm 12.2$  cm vs  $64.2 \pm 8.4$  cm;  $p=0.04$ ), un rapporto vita/altezza significativamente maggiore ( $0.51 \pm 0.08$  vs  $0.47 \pm 0.05$ ;  $p=0.02$ ). La DXA e la BIA all'età di 9 anni, nei nati da madri sottoposte a terapia con metformina, hanno evidenziato una massa grassa significativamente maggiore ( $p=0.07$  con DXA,  $p=0.065$  con BIA), una maggiore deposizione di grasso a livello del braccio ( $1568 \pm 801$  vs  $1285 \pm 534$  g;  $p=0.047$ ). risultava sostanzialmente sovrapponibile la percentuale di grasso corporeo nei due gruppi.

L'analisi di questi risultati è limitata dall'eterogeneità della popolazione arruolata. Per esempio, le madri sottoposte a terapia con metformina avevano un BMI maggiore all'arruolamento e mostravano un incremento ponderale minore nel corso della gravidanza rispetto alle donne sottoposte a terapia insulinica. È possibile, pertanto, che queste donne abbiano seguito un regime fortemente ipocalorico, con conseguente iponutrizione fetale, che potrebbe alterare l'assetto metabolico e antropometrico a breve e a lungo termine.

Risultati simili sono stati riportati e confermata da una successiva revisione sistematica (7) che ha analizzato i parametri antropometrici neonatali ed infantili di bambini nati da madri sottoposte a terapia con metformina o a terapia insulinica nel corso della gravidanza.

Sono stati selezionati 28 studi, con un campione complessivo di 3976 soggetti. Gli studi selezionati sono stati condotti in Europa, America, Asia, Australia e Africa.

In 19 studi, comprendenti 3723 neonati, è stato analizzato il peso alla nascita; nel gruppo di nati da madri sottoposte a terapia con metformina, è stato rilevato un peso alla nascita significativamente minore, [MD -107.7g, 95%CI 182.3 - 32.7,  $I_2= 83%$ ,  $p =0.005$ ], un rischio di macrosomia significativamente minore [OR 0.59, 95% CI 0.46 - 0.77,  $p<0.001$ ] e un rischio di LGA significativamente minore [OR 0.78, 95% CI 0.62 - 0.99,  $p =0.04$ ] rispetto al gruppo di nati da madri sottoposte a terapia insulinica.

In 2 studi, comprendenti 411 bambini, è stato analizzato il peso all'età di 18-24 mesi; nel gruppo di nati da madri sottoposte a terapia con metformina, è stato rilevato un peso significativamente maggiore, rispetto al gruppo di nati da madri sottoposte a terapia insulinica [MD 440 g, 95% CI 50 - 830,  $I_2= 4%$ ,  $p =0.03$ ).

In 3 studi, comprendenti 520 bambini, è stato analizzato il peso all'età di 5-9 anni; nel gruppo di nati da madri sottoposte a terapia con metformina, è stato rilevato un BMI significativamente maggiore, rispetto al gruppo di nati da madri sottoposte a terapia insulinica [MD 0.78 kg/m<sup>2</sup>, 95% CI 0.23 - 1.33,  $I_2= 7%$ ,  $p = 0.005$ ).

I risultati ottenuti sono inficiati dall'eterogeneità del dosaggio di metformina utilizzato e dalla diversità dei criteri diagnostici per DG tra i vari studi considerati.

Considerata la non-indicazione dell'utilizzo di metformina in gravidanza, la nostra esperienza rimane ancora molto limitata.

## Conclusioni

Ad oggi i risultati degli studi relativi all'uso di metformina in gravidanza dimostrano la sicurezza e l'efficacia nel trattamento del DG, inoltre individuano potenziali benefici rispetto alla terapia

insulinica su alcuni outcomes materni e neonatali: minore incremento ponderale materno, minor rischio di ipoglicemia materna e neonatale, minor rischio di ipertensione arteriosa materna, minor rischio di macrosomia e LGA neonatale, minor rischio di ricovero in UTIN, a fronte di un maggior rischio di SGA. Sebbene questi risultati siano incoraggianti, i dati a lungo termine relativi ai parametri metabolici e antropometrici dei nati da madri sottoposte a terapia con metformina durante la gravidanza sono scarsi e contrastanti. Sarebbero auspicabili studi multicentrici e su larga scala per verificare la sicurezza, il timing di avvio, il dosaggio e i target terapeutici della metformina per supportare in modo decisivo l'opzione della terapia orale con metformina in corso di diabete gestazionale.

**Coordinatori della Commissione SIE  
Farmaci e Terapia Innovative**

**Elisa Giannetta**

**Paolo Marzullo**

## Bibliografia

1. *Standard Italiani per la cura del diabete mellito*. s.l. : SID-AMD, 2018.
2. *Standards of Medical Care in Diabetes*. s.l. : ADA, 2020.
3. AIFA. *Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di metformina cloridrato, "Glucophage Unidie"*. s.l. : GU Serie Generale n° 95 del 23-04-2022.
4. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, More MP. *MiG Trial Investigators. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes*. s.l. : N Eng J Med 2008; 358:2004-15.
5. He, K., Guo, Q., Ge, J., Li, J., Li, C., & Jing, Z. *The efficacy and safety of metformin alone or as an add-on therapy to insulin in pregnancy with GDM or T2DM: A systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials*. s.l. : Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 47(2), 168–177, 2022.
6. Picón-César, M. J., Molina-Vega, M., Suárez-Arana, M., González-Mesa, E., Sola-Moyano, A. P., Roldan-López, R., Romero-Narbona, F., Olveira, G., Tinahones, F. J., & González-Romero, S. *Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial*. s.l. : American journal of obstetrics and gynecology, 225(5), 517.e1–517.e17, 2021.
7. Tarry-Adkins, J. L., Aiken, C. E., & Ozanne, S. E. *Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis*. s.l. : PLoS medicine, 16(8), e1002848., 2019.
8. Rowan, J. A., Rush, E. C., Plank, L. D., Lu, J., Obolonkin, V., Coat, S., & Hague, W. M. *Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age*. s.l. : BMJ open diabetes research & care, 6(1), e000456, 2018.