

METFORMINA IN GRAVIDE DIABETICHE: METANALISI DI 21 RCT

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Premessa

L'aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità nelle donne in età fertile ha contribuito ad aumentare i casi di diabete mellito gestazionale (GDM) e diabete mellito tipo 2 (DMT2) pre-gravidico (1). Alcuni studi hanno evidenziato come la metformina sia efficace nel controllo glicemico e nel ridurre l'incremento ponderale in gravidanza (2-3). Tuttavia, la metformina può attraversare la placenta e permangono ancora dubbi sulla sua sicurezza in gravidanza (4).

Questa metanalisi ha valutato gli effetti della metformina da sola o in aggiunta alla terapia insulinica in donne con GDM e DMT2 pre-gravidico (5).

Metodologia

Gli autori hanno condotto una revisione sistematica dei lavori pubblicati su *PubMed*, *Embase*, *Cochrane Library* e *ClinicalTrial.gov* fino ad ottobre 2020. Hanno selezionato solo gli studi randomizzati controllati che prendevano in considerazione esiti materni e/o fetali in donne in gravidanza con GDM o DMT2 pre-gravidico, in terapia con metformina da sola o in aggiunta a insulina o con sola insulina. Nella **metanalisi** sono stati inclusi **21 studi** per un totale di **4545 pazienti**, 2274 nel gruppo con metformina e 2271 in terapia con sola insulina.

Risultati

Esiti materni. Rispetto al gruppo in terapia con insulina, nel gruppo in terapia con metformina:

- nessuna differenza di controllo glicemico, incidenza di pre-eclampsia, parto pre-termine, parto cesareo, distocia di spalla;
- minor aumento di peso materno (differenza media -1.5 kg, $p < 0.00001$);
- minor rischio di ipertensione (RR 0.63, $p = 0.0006$);
- minor rischio di ipoglicemia materna (RR 0.33, $p = 0.0006$);
- minore età gestazionale alla nascita (differenza media -0.12 settimane, $p = 0.02$).

Esiti fetali. Rispetto al gruppo in terapia con insulina, nel gruppo in terapia con metformina:

- nessuna differenza di punteggio Apgar a 5 e 7 minuti, anomalie congenite, traumi da parto, mortalità perinatale, sindrome da *distress* respiratorio;
- minor peso alla nascita (-0.13 kg, $p < 0.00001$);
- minor rischio di peso alla nascita > 4 kg (RR 0.7, $p < 0.0001$);
- minor rischio di neonato grande per età gestazionale (LGA, RR 0.83, $p = 0.02$);
- maggior rischio di neonato piccolo per età gestazionale (SGA, RR 1.43, $p = 0.01$);
- minor rischio di ipoglicemia neonatale (RR 0.56, $p < 0.00001$);
- minor rischio di ricovero in terapia intensiva neonatale (RR 0.70, $p = 0.002$).

Conclusioni

Rispetto alla terapia con insulina, la metformina può fornire dei vantaggi in gravidanza, migliorando alcuni esiti materni e fetali, ma aumenta il rischio di SGA.

Commenti

Gli studi inclusi in questa metanalisi sono eterogenei per quanto riguarda dose di metformina utilizzata, età gestazionale alla randomizzazione e BMI.

Questa metanalisi conferma l'effetto positivo della metformina sul peso nelle donne gravide con diabete. L'eccessivo aumento ponderale in gravidanza può aumentare il rischio di pre-eclampsia, parto pre-termine e LGA. L'uso della metformina in gravidanza si associa ad aumento del rischio di SGA. I neonati SGA sono più a rischio di sviluppare complicanze peri-natali, ritardi nello sviluppo neuro-cognitivo e malattie cardio-vascolari. Inoltre, alcuni studi hanno osservato che i bambini nati SGA, esposti alla metformina in gravidanza, hanno BMI maggiore di quelli nati da gravide non trattate con metformina, a indicare un recupero del peso corporeo negli



anni, i cui effetti metabolici nel tempo non sono stati valutati (6-7). Nonostante i risultati incoraggianti di questa metanalisi, sono necessari ulteriori studi per chiarire gli effetti a lungo termine dell'esposizione in utero alla metformina.

Bibliografia

1. Santos S, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications; an individual participant meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* [2019, 128: 984-95](#).
2. Pernicova I et al. Could there be a role for metformin in type 1 and type 2 diabetic pregnancies? *Diabetologia* [2011, 54: 2466-7](#).
3. Priya G, et al. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs Context* [2018, 15: 212523](#).
4. Vanky E, et al. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [2005, 83: 1575-8](#).
5. Ke H, et al. The efficacy and safety of metformin alone or as add-on therapy to insulin in pregnancy with GDM or T2DM: a systematic review and meta-analysis of 21 randomised controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2021, [DOI: 10.1111/jcpt.13503](#).
6. Crowther NJ, et al. Association between poor glucose tolerance and rapid post natal weight in seven-year-old children. *Diabetologia* [1998, 41: 1163-7](#).
7. Eriksson JG, et al. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* [1999, 318: 427-31](#).