



## Metformina efficace e sicura quanto insulina nel diabete gestazionale

**Data** 10 marzo 2013  
**Categoria** ostetricia

La metformina può rappresentare un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento di donne con GDM. I dati ottenuti non mostrano un aumento significativo del rischio di outcome avversi materni o perinatali con l'uso di metformina comparato all'insulina.

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è definito come qualsiasi grado di intolleranza al glucosio insorto o individuato per la prima volta durante la gravidanza. Il GDM è associato ad un incremento del rischio di diverse complicanze materne e perinatali. Tradizionalmente, la terapia insulinica è considerata lo standard per le donne con GDM che non presentano un controllo ottimale con la dieta e l'attività fisica, tuttavia il suo utilizzo può risultare difficile a causa della necessità di iniezioni multiple e per il rischio di ipoglicemia e aumento di peso. La metformina è un'alternativa che si è dimostrata efficace, con un miglioramento della resistenza insulinica periferica e la diminuzione della gluconeogenesi epatica, non determinando aumento di peso o ipoglicemia. Tuttavia, le incongruenze nei risultati clinici e la mancanza di dati sufficienti sul confronto tra i rischi e i benefici della metformina nel trattamento del GDM hanno reso difficile trarre conclusioni definitive.

Obiettivo dello studio è valutare l'effetto della metformina e dell'insulina sul controllo glicemico e comparare gli outcome in donne con GDM.

Questo è uno studio randomizzato, singolo cieco, controllato, condotto tra Dicembre 2010 e Gennaio 2012. Tutte le donne in gravidanza che hanno ricevuto cure prenatali presso la clinica ostetrica sono state screenate attraverso il Glucose Challenge Test (GCT)\*. Le pazienti con un livello di glicemia ad 1 h  $\geq 130$  mg/dl sono state poi sottoposte al test di tolleranza con 100 mg di glucosio a 3 h (GTT, Glucose Tolerance Test). Un totale di 172 donne in gravidanza di età compresa tra 18 e 40 anni e con un'età gestazionale tra la 20a e la 34a settimana, che non presentavano una glicemia a digiuno (FBS)  $< 95$  mg/dl o una glicemia postprandiale (PP)  $< 120$  mg/dl, sono state reclutate per lo studio. I criteri di esclusione sono stati: storia di patologie sistemiche (cardiovascolari, renali, epatiche e autoimmuni), uso di sostanze d'abuso, DM manifesto e malformazioni fetali maggiori. Le pazienti con GDM inadeguatamente controllato con la dieta sono state randomizzate a ricevere metformina (n=86) o insulina (n=86) e istruite circa il monitoraggio glicemico. L'obiettivo è stato il mantenimento di una FBS  $\leq 95$  mg/dl e glicemia PP  $\leq 120$  mg/dl, in accordo con le linee guida dell'ADA (American Diabetes Association). Il trattamento farmacologico è stato iniziato al riscontro di 2 valori glicemici superiori al valore target di glicemia. Le pazienti nel gruppo insulina sono state trattate con l'insulina NPH ad azione intermedia, ad un dosaggio iniziale di 0,2 unità/Kg. Per glicemie PP elevate, le pazienti hanno ricevuto l'insulina regolare a breve durata d'azione prima dei pasti, aumentando il dosaggio di 1 unità ogni 10 mg/dl oltre il valore target; nel caso di entrambi i valori glicemici elevati (FBS e glicemia PP) è stata iniziata una dose di 0,7 unità/Kg. Le donne nel gruppo con metformina hanno ricevuto una dose iniziale di 500 mg 2 volte/die con aumento di 500-1000 mg fino ad una dose massima di 2500 mg. L'HbA1c (emoglobina glicata) è stata misurata all'ingresso nello studio e ripetuta a 36-37 settimane di gestazione in entrambi i gruppi. Sono stati registrati gli outcome materni e prenatali: variabili materne (età, BMI, aumento di peso durante la gravidanza, settimana di gestazione alla diagnosi di GDM, all'entrata nello studio e al parto, precedente storia di GDM), macrosomia (peso alla nascita  $> 4000$  mg), storia familiare di DM e valori di GCT e GTT. Gli outcome ostetrici sono stati preeclampsia, ipertensione indotta dalla gravidanza (PIH), distacco di placenta, rottura prematura delle membrane (PPROM), distocia della spalla, modalità del parto e parto pretermine. Le variabili del neonato sono state le misurazioni antropometriche come circonferenza cranica (HC), addominale (AC), della metà superiore delle braccia e del torace (CC), lunghezza, peso alla nascita, BMI, centile del peso alla nascita per età gestazionale, presenza di macrosomia, ammissione all'unità di terapia intensiva neonatale (NICU), morte perinatale, giorni di ospedalizzazione, pH dell'arteria ombelicale, indice di Apgar\*\* a 5 minuti, iperbilirubinemia, fototerapia, sindrome da distress respiratorio (RDS) e difetti minori alla nascita. L'outcome primario sono stati i controlli glicemici e il peso alla nascita. Durante il periodo di studio sono risultate eleggibili 214 donne per il trattamento del GDM, di cui 172 sono state randomizzate. I 2 gruppi sono stati paragonati in relazione a età materna, BMI, età gestazionale alla diagnosi di GDM e all'entrata in studio, GCT, GTT, e HbA1c. I 2 gruppi erano paragonabili per la media di FBS e glicemie PP durante la gravidanza, dopo la randomizzazione e fino al parto. Le FBS medie erano  $< 95$  mg/dl nel 74% e 79% delle pazienti nel gruppo metformina e insulina, rispettivamente (p = 0,457). Circa l'81% di ciascun gruppo ha raggiunto l'obiettivo terapeutico delle glicemie PP ( $< 120$  mg/dl). Il gruppo con insulina ha presentato un incremento di peso statisticamente significativo rispetto al gruppo con metformina (p < 0,001). Il parametro PIH è stato meno frequentemente nel gruppo con metformina rispetto ad insulina, tuttavia senza raggiungere la significatività statistica (5% versus 13,8%, rispettivamente, p = ,058). Il rischio relativo (RR) di cesareo in emergenza e di parto pretermine è stato 1,6 e 2,2 volte più alto, rispettivamente, nel gruppo con metformina, ma non statisticamente significativo. I neonati di pazienti del gruppo con metformina hanno presentato circonferenza cranica, braccia e torace significativamente più piccoli (p < 0,05), un più basso peso alla nascita (p = 0,005) e una lunghezza inferiore (p = 0,033). Il tasso di frequenza di SGA (peso alla nascita  $< 10^{\circ}$  percentile) è stato del 3,8% nel gruppo con metformina e 2,5% nel gruppo con insulina. Il rischio relativo di LGA (peso alla nascita  $> 90^{\circ}$  percentile) nel gruppo con metformina è stato la metà rispetto al gruppo con insulina (RR: 0,5, 95% IC: 0,3-0,9, p = 0,012). Tre neonati del gruppo con insulina sono stati macrosomici (p = 0,118). I risultati dei due gruppi erano sovrapponibili in relazione al pH dell'arteria ombelicale, all'indice di Apgar a 5 minuti e ai giorni di ospedalizzazione. L'ammissione in NICU e RDS non è stata significativamente più



frequente nel gruppo con metformina (RR: 2,5, 95% IC: 0,5-12,5,  $p=0,443$ ). L'incidenza di iperbilirubinemia è stata del 14,5% e 8,8% gruppo con metformina e insulina, rispettivamente, senza una differenza statisticamente significativa ( $p=0,101$ ). Nel gruppo con insulina, sono stati presenti 1 neonato con difetto del setto interventricolare (VSD), 1 neonato con piede torto equino e 1 con moderata idronefrosi bilaterale. Nel gruppo con metformina sono stati presenti, 1 neonato con un piccolo VSD, 1 con difetto del setto atriale, 2 con piede torto equino e 1 con labbro leporino. Nessun caso di morte perinatale si è verificato durante lo studio. L'incidenza di preclampsia e PIH è stata il 9,1% e il 18,2%, rispettivamente. Il tasso di cesareo d'urgenza è stato del 45,5% e il cesareo in elezione del 9,1%. Il tasso di distocia della spalla, SGA e macrosomia è stato 9,1%. Quattro neonati (36,4%) sono stati LGA. Il tasso di ipoglicemia, RDS e ammissione in NICU è stato 18,2%. 5 neonati (45,5%) hanno presentato iperbilirubinemia e 3 hanno necessitato di fototerapia. 2 neonati (18,2%) hanno presentato difetti alla nascita minori. È stata evidenziata una correlazione non lineare tra i livelli medi di FBS o glicemia PP e le misurazioni antropometriche neonatali ( $r=0,01-0,07$ ;  $p>0,3$ ). Limitazione dello studio è stata la mancanza di dati sulla sicurezza a lungo termine su bambini le cui madri sono state trattate con metformina anche se le complicanze neonatali a breve termine come l'ipoglicemia, sono state poco numerose e non significativamente differenti tra i 2 gruppi. Lo studio è stato inoltre limitato nell'individuare le differenze in alcune variabili degli outcome, soprattutto nelle variabili con bassa incidenza quali ammissione in NIC, iperbilirubinemia, parto pretermine e RDS. Studi futuri su larga scala dovrebbero essere disegnati per valutare le complicanze materne e neonatali e il follow-up a lungo termine sui bambini per la sicurezza di metformina.

La metformina può rappresentare un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento di donne con GDM. I dati ottenuti non mostrano un aumento significativo del rischio di outcome avversi materni o perinatali con l'uso di metformina comparato all'insulina.

## A cura della Dottoressa Cristina Sinagra

### Riferimentibibliografici

Niromanesh S et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Oct 12.

\*GCT: o minicarico orale di glucosio è un esame indicato per lo screening del GDM. L'esecuzione del test prevede di effettuare un prelievo per la glicemia basale, quindi si somministrano 50 g di glucosio. Dopo 60 minuti si esegue un secondo prelievo ematico. Se la glicemia dopo 1h è  $\geq 140$  mg/dl, ma  $<180$  mg/dl il test è positivo per GDM. Normalmente si eseguono tra la 24a e la 28a settimana di gravidanza

\*\*Indice di Apgar: è il risultato di controlli effettuati immediatamente dopo il parto e, in modo molto rapido, finalizzati a valutare la vitalità di un neonato e l'efficienza delle funzioni vitali primarie. Si basa su 5 parametri di base quali battito cardiaco, respirazione, tono muscolare, riflessi, colore della pelle, ai quali si assegna un punteggio da 0 a 2, con un valore massimo di 10.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - Farmaci in evidenza n. 113 [url]<http://edicola.sifweb.org/edicola/farmaci/>