

## Metformina – A10BA02

Antidiabetico, biguanide. Utilizzata anche nel trattamento dell'ovaio policistico. Controlla la glicemia migliorando l'utilizzazione periferica del glucosio. Inibisce la gluconeogenesi epatica e riduce l'assorbimento intestinale del glucosio. Brevettata nel 1955.

### Studi di coorte senza controlli

- Coetzee e Jackson (1984): Coorte in studio: 78 donne trattate nel 1° trimestre con clorpropamide o metformina; 2 nati con difetti congeniti maggiori. Coorte di controllo: 93 donne con diabete non esposte. Mortalità perinatale (4.0%) più elevata negli esposti ad alte dosi nel 1° trimestre per inadeguato controllo glicemico nell'ultima parte della gravidanza.
- Coetzee e Jackson (1985): 691 gravide esposte a metformina o glibenclamide: 423 con diabete gestazionale, 268 con diabete pregravidico; 80 gravide con diabete trattate soltanto con restrizioni dietetiche. Non aumento di incidenza di difetti congeniti negli esposti a metformina e glibenclamide vs popolazione generale. Mortalità perinatale diabete gestazionale 14/1.000, diabete pregravidico 57/1.000, diabete non trattato 313/1.000.
- Glueck et al (2001, 2002 a-b): 72 donne con ovaio policistico trattate con metformina, 28 per tutta la gravidanza. 84 feti esposti in fase periconcezionale: 14 aborti spontanei (17%), 63 nati senza difetti congeniti, 7 gravidanze in corso senza difetti congeniti evidenti all'ecografia.
- Jakubowicz et al (2002): 62 donne con ovaio policistico trattate con metformina, 1 nato con condrodipasia.

**Effetti fetoneonatali:** Aumento di preeclampsia in diabetiche trattate con metformina vs diabetiche trattate con sulfanilurea o insulina (10%  $p < 0.02$ ); aumento di mortalità perinatale negli esposti nel 3° trimestre a metformina vs esposti a sulfaniluree o insulina ( $p < 0.02$ ) (Hellmuth et al 2000); non associazione con pre-eclampsia in donne con sindrome dell'ovaio policistico e nessun effetto negativo per madre e feto (Glueck et al 2004); iperbilirubinemia (30%), macrosomia (18%) (Coetzee e Jackson 1985).

**Scheda tecnica:** "Attualmente non sono disponibili dati epidemiologici rilevanti. Studi sugli animali non indicano effetti dannosi per quanto riguarda la gravidanza, lo sviluppo embrionale o fetale, il parto o lo sviluppo postnatale".

**Conclusioni:** I figli di madri diabetica presentano un aumento di rischio di incidenza di difetti congeniti, 3-5 volte superiore alla popolazione generale (ACOG 1995, Towner et al 1995). L'incidenza dei difetti è correlata al controllo glicemico nel 1° trimestre. Non aumento di rischio per i nati da madri con diabete gestazionale non insulino dipendente (Becerra et al 1990). I difetti attribuibili al cattivo controllo glicemico sono: cardiopatie (TGV, DIA, DIV) (2%), sequenza da regressione caudale (0.2-1%), situs viscerum inversus (0.05-0.1%), doppio uretere (0.05-0.1%), agenesia renale (0.01-0.02%), anencefalia (0.01-0.02%), oloprosencefalia (0.01-0.02%) (Mills 1982, ACOG 1995). Gli ipoglicemizzanti orali vengono utilizzati per il trattamento del diabete tipo II allorché lo stesso non sia controllabile da misure dietetiche e da un aumento dell'attività fisica. Controllano la glicemia (in modo non così adeguato come l'insulina) migliorando l'utilizzazione periferica del glucosio (Biguanidi), o stimolando la secrezione dell'insulina (Sulfonamidi). Gli antidiabetici orali sono controindicati in gravidanza per la loro potenziale capacità di causare iperinsulinemia o ipoglicemia fetale. In caso di avvenuta esposizione a metformina, non è ipotizzabile un aumento di rischio, specificatamente legato al farmaco, considerati gli studi disponibili e l'assenza di azione teratogena sugli animali di laboratorio (documentazione fornita dalla ditta produttrice per la registrazione ministeriale, non disponibile nelle banche dati).

### Bibliografia

- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Diabetes and pregnancy. Technical Bulletin N°200 December 1994. Int J Gynaecol Obstet 1995;48:331-339.
- Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. Pediatrics 1990;85:1-9.
- Coetzee EJ, Jackson WP. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. S Afr Med J 1984;65:635-637.

- Coetzee EJ, Jackson WP. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1985; 1: 281-287.
- Glueck CJ, Bornovali S, Pranikoff J, et al. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabet Med* 2004; 21: 829-836.
- Glueck CJ, Philips H, Cameron D et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75: 46-52.
- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17: 2858-2864.
- Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, et al. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520-525.
- Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524-529.
- Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982; 25: 385-394.
- Towner D, Kjos SL, Leung B, et al. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 1446-1451.

Rivisto – luglio 2005

Jakubowicz 2002 ; Glueck 2004