

USO DI METFORMINA IN GRAVIDANZA E MIGLIORE PROFILO CARDIOVASCOLARE NEI NASCITURI

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

INTRODUZIONE

L'obesità aumenta il rischio di complicazioni in gravidanza (Marchi et al., 2015), di *outcome* sfavorevole nei neonati (Aune et al., 2014) ed è stata associata a effetti avversi di lunga durata nei nascituri, quali l'aumento di grasso corporeo, l'aumento della pressione sanguigna durante l'infanzia, la resistenza all'insulina, la presenza di dislipidemia sia nell'infanzia che in età adulta ed un aumento del rischio di mortalità prematura e di ricovero per eventi cardiovascolari (Filler et al., 2011; Lawlor et al., 2012). La dieta e le modifiche dello stile di vita di donne obese in gravidanza non hanno prodotto una riduzione degli eventi avversi (Oteng-Ntim et al., 2012). Interventi farmacologici potrebbero produrre dati più incoraggianti. Nel trial "*Obese Pregnant Women*" è stata valutata l'esposizione alla metformina durante la gravidanza e gli eventuali effetti sul profilo cardiometabolico e sulla distribuzione del grasso corporeo nella prole di madri obese.

METODI DELLA RICERCA

La popolazione di studio era rappresentata dai nascituri arruolati nel trial "*Metformin in Obese Pregnant Women*" e da madri obese (indice di massa corporea BMI > 35 kg/m²) non diabetiche che hanno ricevuto in maniera casuale la metformina o il placebo dalla dodicesima-diciottesima settimana di gestazione sino al parto. È stata effettuata una dettagliata fenotipizzazione cardiometabolica dei nascituri (n=151). Sono stati calcolati i parametri di adiposità ed è stata valutata la distribuzione del grasso corporeo (Tsigos et al., 2015; Wang et al., 1992). Successivamente sono state effettuate misurazioni emodinamiche, sono stati analizzati i valori della pressione sanguigna, impiegando un dispositivo oscillometrico automatico (Welch Allyn spot vital signs; Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY). La velocità dell'onda di polso carotideo-femorale e la pressione a livello dell'arteria brachiale sono state misurate col dispositivo Vicorder (Thurn et al., 2015). Attraverso queste misurazioni è stato anche possibile calcolare la pressione sistolica aortica, il polso arterioso e il relativo indice di aumento (Pucci et al., 2013). Una misura della struttura e della funzionalità cardiovascolare, in particolare del ventricolo sinistro, è stata ottenuta mediante ecocardiografia Doppler (Lai et al., 2006). È stata anche effettuata un'analisi di deformazione globale cardiaca mediante ecocardiografia Speckle Tracking. Inoltre, sono stati analizzati i lipidi nel siero (colesterolo totale, trigliceridi, HDL e LDL), sono stati quantificati i livelli di proteina C-reattiva, di leptina e adiponectina.

RISULTATI

Nella coorte di studio sono stati esaminati 151 bambini, di 3.9 ± 1.0 anni di età, di cui 77 appartenenti al gruppo trattato con metformina durante la gravidanza e 74 al gruppo trattato con il placebo. Le caratteristiche della popolazione di studio sono riportate nella tabella 1.

TABELLA 1. Caratteristiche della popolazione di studio (Panagiotopoulou et al., 2020).

CARATTERISTICHE	PLACEBO (N=74)	METFORMINA (N=77)
Nascituri di genere maschile	50	49.4
Età (anni) ^a	37 \pm 5.2	37 \pm 5.8
Razza, n (%)		
Bianca	44 (59.5)	49 (63.6)
Afro-caraibica	25 (33.8)	23 (29.9)
Asiatica	5 (6.8)	5 (5.5)
Peso a 12 settimane di gestazione, kg ^b	106 (97-121)	104 (93-114)
BMI a 12 settimane di gestazione (kg/m ²) ^a	40 \pm 4.8	39.6 \pm 5.1
Aumento di peso gestazionale, kg ^b	7.1 (4.2-9.6)	3.7 (1.2-7)
Fumatori, n (%)	4 (5.4)	5 (6.5)
Preeclampsia, n (%)	6 (8.1)	1 (1.3)
Diabete mellito gestazionale, n (%)	12 (16.2)	13 (16.9)

^a I dati sono rappresentati come media \pm deviazione standard; ^b I dati sono rappresentati come mediana (range interquartile).

In conformità con quanto mostrato precedentemente (Syngelaki et al., 2016), le madri obese trattate con metformina durante la gravidanza hanno presentato un ridotto aumento di peso ed una ridotta incidenza di preeclampsia rispetto alle donne che hanno ricevuto il placebo.

Riguardo alle caratteristiche fenotipiche di obesità dei nascituri, non è stata rilevata alcuna differenza significativa nel peso, nell'altezza, nel BMI, nelle pieghe cutanee e nella distribuzione del grasso corporeo tra i bambini di madri trattate con metformina rispetto ai bambini di madri trattate con placebo. Tuttavia, i nascituri di madri trattate con metformina presentavano una circonferenza dei glutei (56.5 vs 58.3 cm; $p < 0.05$) e del tricipite (30.2 vs 31.4 cm; $p < 0.05$) minore rispetto ai nascituri di madri che avevano ricevuto il placebo. Aggiustando i risultati per le variabili confondenti di età, sesso, razza, peso e altezza, la diminuzione della circonferenza dei glutei e del tricipite osservata nei bambini appartenenti ai due gruppi di analisi è risultata confrontabile (-0.183 [-0.344 to -0.022] vs -0.189 [-0.376 to -0.001]), così come l'aumento di peso

dalla nascita sino alla prima infanzia. Inoltre, è stato valutato il profilo metabolico in 39 neonati per ciascun gruppo, e non sono state rilevate differenze significative tra i gruppi metformina e placebo.

Riguardo agli indici cardiovascolari, i figli di madri trattate con metformina presentavano un tempo di rilasciamento isovolumetrico più breve, un'area atriale sinistra più piccola e una velocità di raggiungimento del picco sistolico polmonare venoso più elevata rispetto ai figli di madri trattate con placebo. Queste differenze sono state riscontrate anche dopo l'aggiustamento dei dati per le variabili confondenti di età del nascituro e della madre, di sesso, razza, peso, altezza, pressione sistolica e frequenza cardiaca (Tabella 2). Tali risultati sembrano suggerire che l'esposizione alla metformina è associata a un migliore rilassamento diastolico precoce.

TABELLA 2. Variabili cardiovascolari tra i nascituri di madri obese trattate con metformina o placebo durante la gravidanza e relativa analisi di regressione multivariabile (Panagiotopoulou et al., 2020).

VARIABILI (INDICI DIASTOLICI)	Placebo (N=74)*	Metformina (N=77)*	Riduzione media aggiustata (95% IC)
TEMPO DI RILASCIAMENTO ISOVOLUMETRICO	50 (40-60) mm	50 (40-50) mm	-3.2 (-5.78 to -0.70)
AREA ATRIALE SINISTRA	6.1 (5.3-6.9) cm ²	5.5 (4.9-6.2) cm ²	-0.53 (-0.84 to -0.201)
ONDA SISTOLICA POLMONARE VENOSA	53 (51-56) cm/sec	56 (52-61) cm/sec	2.97 (0.94 to 5.0)

*I dati sono espressi come mediana (intervallo interquartile)

L'esposizione alla metformina è stata anche associata a una diminuzione dell'*odds ratio* (OR 0.48) di aumento del flusso sanguigno transmitralico da precoce a tardivo, dopo aggiustamento del dato per età della madre e del bambino, per sesso, peso, altezza, razza e pressione sistolica. Valutazioni della funzionalità cardiaca, quali l'analisi di deformazione cardiaca e della massa ventricolare sinistra (LVM) risultano confrontabili tra i due gruppi. Non è stata riscontrata alcuna rilevante associazione tra il BMI materno e i parametri cardiovascolari del nascituro nei gruppi metformina e placebo. Nel gruppo metformina rispetto al gruppo placebo non è stata rilevata alcuna differenza significativa nella pressione sanguigna sistolica e diastolica mentre la pressione del polso (36.1 ± 4.2 vs 37.5 ± 5.1 mmHg) è diminuita. Questa differenza risulta attenuata aggiustando il dato per l'adiposità. Dopo l'aggiustamento multivariabile, i bambini esposti a metformina durante la gravidanza presentavano parametri di emodinamica centrale più bassi (ridotti pressione del polso, pressione arteriosa sistolica ed indice di aumento), come riportato in Tabella 3. Al contrario, la velocità dell'onda di polso carotideo-femorale era simile tra i due gruppi.

TABELLA 3. Analisi di regressione multivariabile di parametri di emodinamica centrale tra i due gruppi di studio (metformina vs placebo) (Panagiotopoulou et al., 2020).

VARIABILI (PARAMETRI DI EMODINAMICA CENTRALE)	Riduzione media aggiustata (95% IC)
PRESSIONE SANGUIGNA SISTOLICA AORTICA	-0.71 (-1.21 to -0.20)
PRESSIONE DI POLSO AORTICA	-1.65 (-2.98 to -0.31)
INDICE DI AUMENTO	-2.68 (-5.35 to -0.01)

CONCLUSIONI

L'esposizione alla metformina durante la gravidanza è associata a indici emodinamici centrali e diastolici più bassi nei figli di madri obese e non determina effetti sulla composizione corporea e sul profilo metabolico dei nati. Questo studio suggerisce che la somministrazione di metformina in gravidanza nelle donne obese potrebbe esercitare un effetto cardioprotettivo sui nati.

BIBLIOGRAFIA

Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, et al. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311: 1536–46.

Filler G, Yasin A, Kesarwani P, et al. Big mother or small baby: which predicts hypertension? *J Clin Hyperten* 2011; 13:35–41.

Lai WW, Geva T, Shirali GS, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:1413–30.

Lawlor DA, Relton C, Sattar N, et al. Maternal adiposity: a determinant of perinatal and offspring outcomes? *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:679.

Marchi J, Berg M, Dencker A, et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015; 16:621–38.

Oteng-Ntim E, Varma R, Croker H, et al. Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012; 10:47.

Panagiotopoulou O, Syngelaki A, Georgiopoulos G, Simpson J, Akolekar R, Shehata H, Nicolaides K, Charakida M. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223 (2): 246.e1-246.e10.

Pucci G, Cheriyan J, Hubsch A, et al. Evaluation of the vicorder, a novel cuff-based device for the noninvasive estimation of central blood pressure. *J Hypertens* 2013; 31:77–85.

Syngelaki A, Nicolaides KH, Balani J, et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2016; 374:434–43.

Thurn D, Doyon A, Sözeri B, et al. Aortic pulse wave velocity in healthy children and adolescents: reference values for the vicorder device and modifying factors. *Am J Hyperten* 2015; 28:1480–8.

Tsigos C, Stefanaki C, Lambrou GI, et al. Stress and inflammatory biomarkers and symptoms are associated with bioimpedance measures. *Eur J Clin Investig* 2015; 45:126–34.

Wang Z-M, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:19–28.