

REVIEW

Metformina in gravidanza: tutto quello che avreste sempre voluto sapere, ma che non avete mai osato chiedere

Metformin in pregnancy: everything you always wanted to know but were afraid to ask

Emilia Biamonte¹, Paola Loporati¹, Giulia Bendotti¹, Marco Gallo¹

¹ SC Endocrinologia e Malattie Metaboliche, AO SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

Corresponding author: emilia.biamonte@ospedale.al.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Biamonte E, Loporati P, Bendotti G, Gallo M. Metformina in gravidanza: tutto quello che avreste sempre voluto sapere, ma che non avete mai osato chiedere. JAMD 26:201-214, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.4

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2023

Accepted August, 2023

Published November, 2023

Copyright © 2023 V. Anelli. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Abstract

In recent decades, there has been a significant increase in the prevalence of diabetes worldwide. One of the most relevant challenges for the diabetologist is to optimise glycemic control in pregnancy. Metformin represents a promising therapeutic option during pregnancy, as it allows maintaining adequate glycemic control without the risks associated with insulin therapy, such as hypoglycemia and weight gain. Moreover, it is a manageable, inexpensive, and generally well-tolerated drug for pregnant women. Despite its rationale for use, however, there is still disagreement over the benefits and risks associated with its prescription/administration. There is solid evidence that metformin is safe during the first trimester of pregnancy, with no risk of congenital malformations. During the remainder of pregnancy, metformin has been associated with a reduction in maternal weight gain and daily insulin requirements. In newborns, metformin appears to reduce hypoglycemia and macrosomia, although, in some situations, such as in pregestational type 2 diabetes, it may increase the risk of babies born SGA (*small for gestational age*). Furthermore, some studies hypothesise an increased risk of obesity and altered fat distribution in offspring in the long term in women using metformin during gestation.

The purpose of this review is to gather and investigate evidence on the benefits and potential pitfalls of metformin use in pregnancy.

Keywords diabetes in pregnancy; gestational diabetes; pre-gestational diabetes type 2; metformin; insulin; pregnancy.

Riassunto

Negli ultimi decenni si è verificato un incremento significativo della prevalenza di diabete in tutto il mondo. Una delle sfide più rilevanti ed impegnative per il diabetologo è quella di ottimizzare il compenso glicemico in gravidanza. La metformina rappresenta una promettente

opzione terapeutica durante la gravidanza, poiché permette di mantenere un adeguato controllo glicemico senza i rischi associati alla terapia insulinica, quali l'ipoglicemia e l'aumento di peso materno. Inoltre, è un farmaco maneggevole, economico, e generalmente ben tollerato dalle donne in gravidanza. Nonostante il suo razionale d'uso, tuttavia, ci sono ancora divergenze su benefici e rischi correlati alla sua prescrizione/assunzione. Esiste un'evidenza solida che la metformina sia sicura durante il primo trimestre di gravidanza, senza alcun rischio di malformazioni congenite. Nel resto della gravidanza, la metformina è stata associata ad una riduzione dell'aumento di peso materno e del fabbisogno insulinico giornaliero. Nei neonati, la metformina sembra ridurre l'ipoglicemia e la macrosomia, sebbene in alcune situazioni, come nel diabete pregestazionale tipo 2, può aumentare il rischio di neonati nati SGA (*small for gestational age*). Inoltre, alcuni studi ipotizzano nel lungo termine un aumentato rischio di obesità e un'alterata distribuzione del grasso corporeo nei figli di madri in metformina durante la gravidanza. Lo scopo di questa rassegna è quello di raccogliere e approfondire le evidenze sui benefici e le potenziali criticità dell'uso di metformina in gravidanza. Parole chiave: diabete in gravidanza; diabete gestazionale; diabete tipo 2 pre-gestazionale; metformina; insulina; gravidanza.

Introduzione

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2, diabetes mellitus type 2), il diabete gestazionale (GDM, gestational diabetes mellitus) e la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS, polycystic ovary syndrome) sono patologie strettamente correlate e caratterizzate da un'aumentata insulino-resistenza. La metformina esercita il suo effetto clinico riducendo la gluconeogenesi epatica e aumentando la sensibilità tissutale all'insulina. Ciò si traduce in una riduzione dei livelli di glicemia, senza un rischio associato di ipoglicemia o di aumento di peso⁽¹⁾. Queste caratteristiche hanno reso la metformina il trattamento di prima linea nel DMT2⁽²⁾ e, idealmente, un farmaco interessante anche nel diabete in gravidanza.

Ad oggi, l'utilizzo della metformina in gravidanza è limitato dall'assenza di robusti dati *evidence-based* sui potenziali effetti avversi sia per la madre che per i figli nel breve e lungo termine⁽³⁻⁵⁾; sull'argomento,

infatti, disponiamo perlopiù di studi che si collocano nella parte bassa della piramide gerarchica per livello di evidenza (studi osservazionali, studi non controllati, metanalisi condotte su queste due tipologie di studi) o che, nei casi dei pochi RCT (*randomized controlled trial*) condotti, sono tra loro eterogenei per outcome, posologia e timing di introduzione della metformina. Per questo, alcune linee guida come gli Standard di Cura Italiani del 2018, quelle dell'American Diabetes Association (ADA) del 2023⁽⁶⁾ e dell'International Diabetes Federation (IDF)⁽⁷⁾, rimangono caute nell'incoraggiare l'uso della metformina in gravidanza. Tuttavia, nel febbraio 2022, EMA (European Medicine Agency) ha approvato la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Glucophage[®], estendendone l'indicazione dal concepimento alla nascita sulla base dei risultati di un ampio studio di coorte che ha valutato il follow-up a 11 anni di oltre 4.000 bambini nati da gravidanze condotte in corso di assunzione di metformina⁽⁸⁾. A seguire, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha autorizzato una modifica dell'RCP di Glucophage Unidie[®] prima e di Slowmet[®] dopo, relativamente all'uso di metformina cloridrato durante la gravidanza e nella fase periconcezionale. Infatti, alla voce "condizioni particolari" si legge "se clinicamente necessario, l'uso della metformina può essere preso in considerazione durante la gravidanza e nella fase periconcezionale in aggiunta o in alternativa all'insulina"⁽⁹⁾. Si tratta, comunque, di un argomento ancora dibattuto, con opinioni contrastanti e questioni ancora irrisolte.

Lo scopo di questo lavoro è quello di esaminare i benefici e le potenziali insidie dell'uso della metformina in gravidanza.

Effetti dell'esposizione alla metformina in utero

Primo trimestre di gravidanza – Rischio di malformazioni congenite

Dal momento in cui la metformina – a differenza dell'insulina – attraversa la placenta e raggiunge nel feto concentrazioni simili a quelle materne⁽¹⁰⁾, una delle prime riserve da affrontare in merito al suo utilizzo in gravidanza è legata alla sicurezza per l'embriogenesi.

Studi condotti su modelli animali sembrano suggerire che nel primo trimestre di gestazione l'embrione abbia un sistema mitocondriale primitivo e un'e-

spressione molto bassa di trasportatori di cationi organici (OCT, *organic cation transporters*) – trasportatori transmembrana anche di metformina – il che impedirebbe l'ingresso del farmaco nelle cellule⁽¹¹⁾. Questo dato potrebbe spiegare l'assenza di un aumentato rischio malformativo per i neonati esposti a metformina sin dall'inizio della gravidanza^(12,13). Studi successivi sembrano anzi suggerire che l'aumentato tasso di anomalie congenite nei feti di donne trattate con metformina in gravidanza per il diabete (e non per altre indicazioni) dipenda dal diabete sottostante più che dall'utilizzo della metformina in sé⁽¹⁴⁾. A conferma di questa tesi, un'ampia metanalisi⁽¹⁵⁾ condotta su oltre 50.000 neonati con anomalie congenite, genetiche e no, ha rivelato che solo 168 tra loro (3.3 per 1000 nascite) erano stati esposti a metformina e che il rischio di anomalie congenite, aggiustato per l'età materna, il parto multiplo e la presenza di diabete materno, non era significativamente più alto in questo gruppo.

Dal secondo trimestre di gravidanza – Rischi nel breve e nel lungo termine per i figli

Dal secondo trimestre in poi, la placenta e le cellule fetali iniziano a presentare una più elevata attività mitocondriale e ad esprimere gli OCT transmembrana⁽¹¹⁾, il che consente il passaggio intracellulare della metformina e, di conseguenza, le modificazioni metaboliche ed epigenetiche che questa sembrerebbe in grado di esercitare. Da questa considerazione deriva la seconda importante riserva sull'utilizzo della metformina in gravidanza, ovvero quella relativa alla crescita fetale nel breve termine e alla salute metabolica futura dei figli nel lungo periodo.

Una volta superata la membrana cellulare, la metformina agisce su pathway metabolici diversi, tutti indispensabili per la normale crescita fetale. Innanzitutto, inibisce l'attività mitocondriale (attraverso il complesso I della catena di trasporto degli elettroni) e determina una conseguente riduzione dei livelli di ATP (adenosina trifosfato) ed un aumento del rapporto AMP (adenosina monofosfato)/ATP. Nei modelli animali, sia a livello placentare sia a livello intracellulare fetale, l'aumento del rapporto AMP/ATP stimola l'attività di AMP-K (adenosin monofosfato protein chinasi) che, a sua volta, inibisce la via mTOR (*mammalian target of rapamycin*)^(16,17). A livello placentare, la via mTOR è il principale meccanismo di rilevamento dei nutrienti e si pensa che la demodulazione della sua attività possa ridurre l'apporto di glucosio ed aminoacidi al feto e/o determi-

nare un'alterazione nella placentazione⁽¹⁸⁾. A livello intracellulare fetale, come osservato in alcuni tipi di neoplasia⁽¹⁶⁾, la via mTOR controlla i processi di sintesi e proliferazione cellulare e, di conseguenza, la sua inibizione determinerebbe una riduzione della replicazione cellulare ed un incremento dell'apoptosi. Si pensa che questa azione della metformina sui pathway mTOR placentare e fetale sia alla base della restrizione di crescita intra-uterina e di prematurità in modelli animali⁽¹⁸⁾. Inoltre, la metformina sembra interferire negativamente su vie mitocondriali e citosoliche (attraverso un'azione indiretta anti-folati e la riduzione di metionina) necessarie sia per la sintesi de novo di purine e pirimidine sia per la metilazione del DNA e degli istoni e, di conseguenza, per l'espressione genica⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Dal momento in cui la metformina sembrerebbe interferire con i pathway di sviluppo fetale e contribuire ad una restrizione nutrizionale, il suo utilizzo in gravidanza potrebbe esercitare effetti negativi sulla crescita intrauterina e sul rischio cardio-metabolico futuro dei figli? La risposta a questa domanda non è facile e univoca perché, come detto, ad oggi le evidenze di cui disponiamo sono poche, discrepanti e di bassa qualità.

Nella pratica clinica, gli effetti nel breve e lungo termine su figli di madri trattate con metformina in gravidanza sembrano essere diversi a seconda della indicazione clinica per cui viene utilizzato il farmaco. Come vedremo, i neonati di donne non diabetiche con PCOS in trattamento con metformina non sembrano mostrare alcuna variazione nei parametri ausologici alla nascita⁽⁵⁾. Al contrario, sono stati osservati pesi alla nascita più bassi in figli di donne con GDM e un aumento di SGA (small for gestational age) nei figli di donne con DMT2 trattate con metformina^(4,22); ad oggi, questo dato non è stato correlato in modo univoco ad un controllo glicemico più stringente in gravidanza, al BMI (body mass index) materno pregravidico o alla posologia e timing di introduzione della metformina.

Per quanto riguarda gli outcome post-natali a lungo termine di figli di madri trattate con metformina in gravidanza, qualche debole evidenza derivata da studi di follow-up⁽³⁻⁵⁾ sembra suggerire che la metformina possa avere un impatto negativo sulla composizione corporea e sul BMI dei bambini e che i fattori predittivi di questo effetto siano i seguenti: 1) un maggior BMI materno pregravidico (soprattutto se la variazione di peso in gravidanza risulta essere inferiore a quanto raccomandato); 2) condizioni socio-economiche più

svantaggiate della famiglia e 3) nel GDM, un controllo glicemico più stringente⁽³⁾. È evidente che siano necessari ulteriori studi, ma i dati sopramenzionati hanno permesso di speculare sulla suggestiva tesi dell'*undernutrition-effect* da metformina in gravidanza⁽²³⁾. Secondo tale teoria, durante la vita intrauterina la metformina, attraverso i pathway molecolari di mTOR e l'azione di modifica epigenetica, andrebbe a regolare l'assetto metabolico fetale su un tipo "risparmiatore". Se a questo si aggiunge un ridotto intake di cibo materno (incremento di peso ridotto rispetto a quanto atteso per epoca di gestazione) e un controllo glicemico troppo stringente, il rischio di avere basso peso alla nascita e SGA sarebbe più elevato. Successivamente, questi bambini geneticamente programmati come "metabolicamente risparmiatori" ed esposti in utero ad un ambiente nutritivo limitato, se esposti nella vita post-natale ad un ambiente "obesogeno" potrebbero andare incontro ad un'accelerazione di incremento di peso corporeo, BMI e distribuzione adiposa centripeta (*catch-up growth*) con correlato profilo cardiometabolico sfavorevole. Dal punto di vista pratico, quanto detto evidenzia l'importanza di una dieta adeguata e bilanciata durante la gravidanza in grado di garantire alla paziente un giusto aumento di peso per epoca gestazionale, come raccomandato dalle indicazioni IOM (Institute of Medicine)⁽²⁴⁾.

Effetti della metformina in gravidanza nella PCOS

La PCOS interessa dal 5% al 13% delle donne in età fertile⁽²⁵⁾. L'insulino-resistenza e l'iperandrogenismo sono elementi centrali nella complessa eziologia di questa condizione, con conseguenti implicazioni metaboliche e sulla fertilità⁽²⁶⁾. Le donne con PCOS hanno un rischio maggiore di esiti avversi in gravidanza – tra cui GDM, aborto spontaneo, disturbi ipertensivi, parto pretermine (PPT) e bambini nati SGA – e, probabilmente, presentano un ambiente intrauterino alterato⁽²⁷⁻²⁹⁾. Viene quasi spontaneo interrogarsi sul possibile spazio della metformina in questo setting, considerato che – in linea teorica – l'azione insulino-sensibilizzante della metformina potrebbe giocare un ruolo nella riduzione delle complicanze gestazionali legate alla PCOS. Inoltre, sebbene sia una indicazione *off-label* in Italia, nella pratica clinica la metformina viene sempre più spesso prescritta a donne in età fertile con PCOS

ed insulino-resistenza, con l'obiettivo di migliorarne l'assetto metabolico e la fertilità. Pertanto, anche alla luce di quella che ormai è una realtà clinica consolidata, risulta essenziale stabilire una linea di approccio gestionale in gravidanza.

Effetti sulla madre

Come detto, il rationale di impiego della metformina nella PCOS in gravidanza sta nella possibile riduzione delle complicanze gestazionali, data dall'azione insulino-sensibilizzante del farmaco. Ciò è stato supportato da dati di studi osservazionali sulla riduzione di aborti spontanei, travaglio pretermine e GDM⁽³⁰⁾. Sfortunatamente, molti di questi benefici non sono stati confermati dagli RCT. Il primo RCT (PregMet) condotto in 247 donne caucasiche con PCOS ha valutato gli outcome materno-fetali legati all'esposizione a 2000 mg/die di metformina sin dal primo trimestre di gravidanza⁽³¹⁾. In questo trial, gli autori hanno posto diagnosi di PCOS con i criteri di Rotterdam e il 30% delle donne era già in terapia con metformina prima dell'inizio dello studio.

Gli autori non hanno individuato alcuna riduzione di pre-eclampsia o PPT (outcome primari), macrosomia, SGA o GDM nel gruppo esposto alla metformina. Hanno, tuttavia, evidenziato una riduzione dell'incremento ponderale in gravidanza (*gestational weight gain*, GWG) di 2,2 kg nel gruppo in metformina e, nell'analisi per-protocol, una riduzione del PPT dal 10 al 2% ($p < 0,05$). Non è stato valutato come outcome l'aborto spontaneo.

Un successivo RCT (PregMet2)⁽³²⁾ ha valutato 487 donne caucasiche con PCOS in gravidanza, randomizzandole in due bracci di trattamento con rapporto 1:1 tra metformina 2000 mg/die e placebo. Tutte le pazienti erano a conoscenza della loro diagnosi di PCOS – il che ne suggerisce un fenotipo clinico più grave – e sono stati osservati tassi più elevati di aderenza alla terapia rispetto a quelli di altri studi. I risultati di questo RCT hanno confermato quelli dello studio precedente, dimostrando una minore GWG ma tassi simili di GDM nel gruppo in metformina rispetto al gruppo placebo. In un'analisi *intention-to-treat* post-hoc condotta su quasi 800 donne di entrambi gli studi, è stata evidenziata quanto segue:

- una riduzione del PPT dall'8% al 4% ($p < 0,05$); questo risultato ha determinato la riduzione dell'outcome primario composito rappresentato da aborto tardivo e PPT; il number needed to treat per evitare almeno un PPT e/o un aborto tardivo è risultato 18.4.

- la riduzione dell'outcome primario composito è risultata più evidente nelle donne con BMI ≥ 30 kg/m² (OR 0.34, 95% CI 0.11–0.91; p= 0.02), in quelle con iperandrogenismo (OR 0.43, 95% CI 0.19–0.89; p=0.01) e in quelle sottoposte a procreazione medicalmente assistita (PMA) (OR 0.22, 95% CI 0.04–0.84; p=0.02).

In sintesi, la metformina può essere utile per ridurre la GWG ed il PPT, in particolare nelle donne obese con PCOS ed in quelle che hanno ottenuto la gravidanza tramite PMA; tuttavia, non sembra avere alcun effetto sulla comparsa di GDM.

Effetti neonatali

Anche relativamente a questo punto, i dati derivati dalla letteratura sono molto scarni e non ci permettono di contare su evidenze di buona qualità. Detto ciò, alla nascita non sembrano esserci differenze sul peso medio, macrosomia o sul numero di neonati SGA tra quelli esposti in utero a metformina e quelli non esposti. L'unica differenza in termini di biometria fetale, emersa da un'analisi post-hoc degli RCT precedentemente menzionati⁽³²⁾, è quella sulla circonferenza cranica dei neonati di madri trattate con metformina, che sembra essere maggiore (di circa 0,5 cm) seppur nel range di normalità; questo dato, comunque, non è accompagnato da un aumento della necessità di taglio cesareo.

Effetti sul bambino nel medio-lungo termine

Nel follow-up a lungo termine, il destino metabolico sembra cambiare. A 4 anni, i figli esposti a metformina in gravidanza sembrano avere maggiori probabilità di essere in sovrappeso o di essere obesi⁽⁵⁾. A 5-10 anni, i figli di madri con PCOS esposte a metformina hanno un BMI, una circonferenza vita ed un rapporto vita/altezza più elevato e maggiori probabilità di essere obesi⁽³³⁾. Altri fattori di rischio cardio-metabolico (C-peptide e profilo lipidico) sono risultati simili nei due gruppi. Il rischio di obesità nei bambini esposti a metformina durante la gestazione sembra aumentare in relazione al maggiore BMI materno pre-gravidanza, anche se il gruppo di studio è troppo piccolo per trarre conclusioni.

Effetti della metformina nel diabete gestazionale

Negli ultimi decenni si è verificato un incremento significativo della prevalenza del GDM in tutto il

mondo tanto che, ad oggi, si stima che 1 gravidanza su 6 ne sia interessata. Se da un lato questo dato è spiegato dalla pandemia dell'obesità, dall'altro non secondario è il ruolo della crescente attenzione allo screening per il GDM. Grazie allo studio HAPO, che ha correlato l'aumento progressivo dei livelli di glicemia con gli esiti avversi materni (ipertensione, parto cesareo) e fetali (macrosomia, iperbilirubinemia, ipocalcemia, policitemia, ipoglicemia), lo screening con l'OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) in donne in gravidanza si è diffuso notevolmente, dimostrandosi uno strumento fondamentale per prevenire tali complicanze⁽³⁴⁾. È ormai evidente che una diagnosi precoce, l'educazione e la terapia appropriata per il GDM possono avere un impatto significativo sulla salute della madre e del bambino.

La terapia di prima linea per il GDM è quella comportamentale, che comprende una dieta personalizzata e l'incoraggiamento all'attività fisica, quando non controindicata⁽³⁵⁾. Fin nell'80% dei casi, le donne con GDM riescono a ottenere un adeguato controllo glicemico aderendo alla dieta e praticando attività fisica. Nel restante 20% delle gravidanze complicate da GDM, però, le modifiche dello stile di vita da sole non sono sufficienti ad ottenere un buon controllo glicemico e, pertanto, si deve ricorrere alla terapia insulinica, ancora oggi il trattamento farmacologico di scelta per il GDM^(35,36). La metformina rappresenta un'opzione terapeutica interessante, data la sua capacità di migliorare la sensibilità all'insulina, il suo basso costo e la sua facile reperibilità.

Effetti sulla madre

Per quanto riguarda il controllo glicemico in gravidanza, circa il 46% delle donne trattate con sola metformina richiede l'aggiunta di insulina in terapia⁽³⁷⁾; tuttavia, il fabbisogno insulinico sembra essere inferiore rispetto a quello delle donne in sola insulina. Alcuni studi hanno valutato i fattori materni associati a un controllo glicemico subottimale con la sola metformina; l'età più avanzata, livelli glicemici al baseline dell'OGTT più elevati, la necessità di avvio precoce della metformina (< 27 settimane di gestazione) e l'obesità sono risultati associati ad una maggiore probabilità di dover introdurre l'insulina *add-on* alla metformina^(38,39).

Per quanto riguarda l'incremento ponderale in gravidanza, alcuni studi hanno evidenziato un aumento di peso maggiore nel gruppo di pazienti in solo trattamento insulinico rispetto al gruppo trattato con insulina associata a metformina o con sola

metformina⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Tuttavia, uno studio randomizzato condotto da Tertti e colleghi non ha mostrato differenze significative nell'incremento ponderale tra il gruppo in metformina e il gruppo in insulina⁽³⁸⁾. L'incidenza di ipertensione gestazionale è risultata ridotta nelle pazienti in metformina rispetto a quelle in insulina^(43,44). Sebbene alcuni studi non abbiano riportato una differenza significativa nell'incidenza di preeclampsia tra i gruppi di trattamento^(38,43), un'analisi più ampia eseguita da Guo e colleghi su 3402 donne con GDM ha evidenziato come l'incidenza della preeclampsia fosse significativamente inferiore nel gruppo trattato con metformina⁽⁴⁵⁾. Inoltre, alcuni ricercatori hanno suggerito che la metformina potrebbe svolgere un ruolo importante nella riduzione dell'incidenza di preeclampsia se somministrata precocemente in gravidanza, paragonandola all'aspirina del XXI secolo⁽⁴⁶⁾. Per quanto riguarda l'incidenza del taglio cesareo, la maggior parte degli studi non ha riportato differenze significative tra il gruppo di donne in trattamento con metformina rispetto alle donne in sola dieta⁽⁴⁷⁾. Tuttavia, è stato riscontrato un tasso di incidenza di taglio cesareo maggiore nel gruppo di donne in trattamento insulinico rispetto a quelle in trattamento con metformina o dieta⁽⁴⁸⁾.

Riguardo al PPT, i dati sono discordanti e inconcludenti. In alcuni studi osservazionali la metformina è stata associata ad un minor rischio di PPT⁽⁴⁹⁾, mentre in altri si giungeva a conclusioni opposte⁽⁵⁰⁾. Tuttavia, gli RCT e le metanalisi hanno dimostrato che l'uso della metformina nel GDM non è associato ad un aumento di questo outcome rispetto all'insulina^(51,52).

Effetti neonatali

Nel 2008, il trial pilota condotto da Rowan e colleghi (MiG study) ha dimostrato per la prima volta che la terapia con metformina per il GDM non è associata ad un aumento degli outcome avversi neonatali, se paragonata al trattamento con insulina⁽³⁷⁾.

È noto che la macrosomia fetale rappresenti una delle complicanze neonatali più frequentemente associate al GDM. Come lo studio MiG, diversi altri studi non hanno mostrato differenze significative nel peso alla nascita e nel numero di large for gestational age (LGA) dei neonati esposti a metformina in gravidanza^(38,52). Diverse metanalisi, invece, hanno concluso che la metformina potrebbe ridurre l'incidenza di macrosomia e LGA rispetto al trattamento insulinico nel GDM^(42,45) e che, indipendentemente

dalla sua posologia, potrebbe essere associata ad un minor peso alla nascita, senza però determinare un aumentato rischio di SGA⁽⁵³⁾.

Per quanto riguarda il rischio di ipoglicemia neonatale, come atteso, numerosi studi hanno concluso a favore di una riduzione dell'incidenza di questo outcome grazie al trattamento con metformina^(22,51). L'accesso in terapia intensiva neonatale (TIN) rappresenta una delle complicanze neonatali più critiche. Numerose metanalisi hanno dimostrato che i figli di donne in trattamento con metformina presentavano un'incidenza di accessi in TIN significativamente inferiore rispetto ai figli di donne in trattamento insulinico⁽⁴⁷⁾. Uno studio condotto da Balani e colleghi ha confrontato gli esiti della gravidanza di 100 donne con GDM che assumevano metformina con quelli di 100 donne con GDM in terapia insulinica e ha rilevato che l'incidenza dell'accesso in TIN era significativamente più alta nel gruppo insulina (19%) rispetto al gruppo metformina (6%)⁽⁵⁴⁾. Una metanalisi recente, pubblicata ad inizio 2023 e condotta su 24 RCT per un totale di 4355 partecipanti, ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della metformina rispetto all'insulina sugli esiti neonatali a breve termine⁽⁵³⁾. Sheng e colleghi hanno concluso che la metformina è un antidiabetico orale sicuro e presenta alcuni benefici rispetto all'insulina, tra cui una minor incidenza di macrosomia, di ipoglicemia neonatale e di accessi in TIN⁽⁵³⁾.

Effetti sul bambino nel medio-lungo termine

Studi di follow-up a lungo termine hanno fornito risultati contrastanti sugli effetti della metformina sulla prole. Lo studio di follow-up più conosciuto è il MiG TOFU, che ha seguito 323 donne e i relativi figli nel postpartum⁽⁵⁵⁾. A 2 anni di età, i bambini di madri trattate con metformina durante la gravidanza hanno presentato un maggior contenuto di grasso sottocutaneo rispetto a quello dei figli delle madri in insulina, senza però riportare un aumento del grasso corporeo complessivo⁽³⁾. La conclusione dello studio suggerirebbe che l'esposizione alla metformina in utero potrebbe determinare una distribuzione metabolicamente più favorevole delle riserve adipose della prole, con una minor presenza di grasso viscerale. Tuttavia, nel follow up a 7-9 anni, una volta suddivisi i campioni in due coorti – a causa dell'elevata eterogeneità della popolazione – tali ipotesi non sono state confermate⁽⁵⁵⁾. Nella coorte di Adelaide, a 7 anni di follow-up, non è stata riportata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in termini di composizione corporea; in questa coorte, i figli esposti alla

metformina in utero avevano avuto un rate maggiore di LGA alla nascita e un controllo glicemico peggiore, se paragonati ai figli esposti a sola insulina in gravidanza. Proseguendo lo studio ai 9 anni di età, nella corte di Auckland è stato riscontrato che i bambini esposti a metformina riportavano parametri di crescita maggiori, tra cui peso, indice di massa corporea, plica cutanea del tricipite, circonferenze della vita e del braccio e percentuale di grasso corporeo, tutti fattori di rischio per malattie cardio-metaboliche in età avanzata. È interessante notare che le madri di questi bambini erano quelle con BMI pre-gravidico maggiore, ma con un minor rate di incremento ponderale in gravidanza rispetto agli altri gruppi e che, inoltre, avevano avuto un controllo glicemico sovrapponibile agli altri gruppi di trattamento. Non vi era nessuna differenza in termini di biometria fetale alla nascita tra i neonati dei diversi gruppi di trattamento.

Altri studi hanno concluso che i bambini esposti a metformina avevano maggiori probabilità di sperimentare un aumento di peso ad un anno di età, anche dopo aggiustamento per fattori come l'età gestazionale, il peso alla nascita, il BMI materno e la durata dell'allattamento al seno^(39,56). Al contrario, uno studio di follow-up finlandese, con un campione omogeneo di popolazione, non ha riportato differenze significative nelle variabili antropometriche di bambini di 9 anni esposti o a metformina o a insulina durante la gravidanza⁽⁵⁷⁾. Anzi, la progenie nel gruppo metformina aveva concentrazioni di colesterolo HDL (high-density lipoprotein) più elevate, ma più basse lipoproteine a bassa densità (LDL) rispetto alla progenie nel gruppo insulina.

A causa dei risultati contrastanti, si è assistito ad un rallentamento dell'uso clinico della metformina nel trattamento del GDM. Tuttavia, l'importanza dei fattori ambientali nella crescita e nel metabolismo della prole, quali l'apporto nutrizionale fetale, il sesso e l'ambiente obesogeno post-natale, non dovrebbe essere trascurata. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia e la sicurezza della metformina nel lungo termine per madre e figli in questo setting clinico.

Effetti della metformina nel diabete pre-gestazionale tipo 2

La prevalenza del DMT2 in gravidanza è raddoppiata negli ultimi 10 anni, in linea con l'aumento di prevalenza dell'obesità nelle giovani donne. Le

gravidanze gravate da DM2 sono particolarmente a rischio di anomalie congenite, preeclampsia e macrosomia; pertanto, mantenere un buon controllo glicemico è essenziale. Sebbene sia estremamente efficace, la terapia insulinica – *gold-standard* terapeutico in gravidanza – è associata ad un eccesso di incremento ponderale in gravidanza, ipoglicemia neonatale, minor maneggevolezza oltre che a costi non sempre sostenibili nei Paesi più poveri. Per questo, alternative terapeutiche sarebbero particolarmente interessanti in questo contesto.

Fuori dalla gravidanza, la terapia di elezione per il DMT2 è la metformina, principalmente per il suo effetto insulino-sensibilizzante. Nella pratica clinica, sempre più spesso i diabetologi si trovano a dover proseguire o a dover prescrivere *de novo* la metformina nelle donne in gravidanza affette da DMT2, sebbene esistano ancora molti punti oscuri relativi agli effetti di questo farmaco sui neonati nel breve termine e sui bambini nel lungo termine⁽⁵⁸⁾.

Effetti sulla madre

Diversi trial hanno valutato l'effetto della metformina – da sola o in associazione all'insulina – in confronto con la sola terapia insulinica in donne affette da DMT2⁽⁵⁹⁻⁶²⁾; tutti confermano che, relativamente agli outcome materni, le donne trattate con metformina (con o senza insulina) rispetto a quelle trattate con sola insulina presentavano tassi significativamente più bassi di ipertensione gestazionale (RR 0.56) e minor incremento ponderale (10 kg vs 12 kg), a parità di controllo glicemico in gravidanza^(52,63). Non vi erano evidenti differenze nel rischio relativo di parto prematuro.

Per valutare l'utilità aggiuntiva della metformina alla terapia insulinica nelle donne con DMT2 in gravidanza è stato condotto il MiTy, diventato lo studio di riferimento per l'argomento⁽⁴⁾. Si tratta di un RCT multicentrico internazionale in doppio cieco, condotto su 502 donne tra la 6^a e la 22^a settimana + 6 giorni di gestazione affette da DM2 pregravidico o insorto entro la 20^a settimana e randomizzate ad aggiungere alla terapia insulinica la metformina o placebo. Da notare che il 76,5% della popolazione dello studio era obesa. Per quanto concerne gli outcome materni, il gruppo di pazienti in metformina (alla dose di 2000 mg al giorno) presentava un miglior controllo glicemico (HbA1c preparto più bassa - 5,9% vs. 6,1%), una riduzione significativa della dose giornaliera totale di insulina alla 34^a e 36^a settimana

Tabella 1 | Principali trial sugli outcome materni relativi all'utilizzo della metformina in gravidanza.

Trial (n. popolazione; s.g. all'avvio dello studio)	Dose met- formina (die)	Terapia del braccio con- trollo	GWG	Taglio cesareo	PPT	Riduzione TDD/ necessità di avvio di insulina
PCOS						
PREGMET (273; 5-12)	2000 mg	Placebo	R*	=	R*	-
PREGMET 2 (487; 12-23)	2000 mg	Placebo	R*	=	=	-
GDM						
MIG (751; 20-33)	2500 mg +/-insulina	Insulina da sola	R*	=	A* (spontaneo)	R*
Terti et al (217; 22-34)	2000 mg +/-insulina	Insulina da sola	=	=	=	=
DMT2						
MiT _y (482; 6-23)	2000 mg + insulina	Insulina da sola	R*	R*	=	R*

R = riduzione; = = nessun cambiamento significativo; A = aumento; * p<0.05; N = numero; s.g. = settimana di gestazione; GWG = gestational weight gain; PPT = parto pre-termine; TDD = total daily dose; PCOS = polycystic ovary syndrome; GDM = gestational diabetes mellitus; DMT2 = diabete mellito tipo 2.

di gestazione (di circa 45 unità), un minor utilizzo di analogo di insulina a rapida durata d'azione, un minor incremento ponderale in gravidanza (7,2 kg vs 9, differenza: 1,8 kg) e una riduzione dei parti cesarei (53 vs 63%).

In sintesi, la metformina sembra conferire benefici in termini di riduzione di incremento ponderale materno e di riduzione del fabbisogno insulinico nelle donne con DMT2, il che potrebbe essere particolarmente vantaggioso per le donne particolarmente insulino-resistenti che richiedono dosi elevate di insulina.

Effetti neonatali

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza sugli outcomes neonatali della metformina, l'utilizzo della stessa (da sola o in associazione ad insulina) sembra ridurre significativamente il rischio di ricoveri in TIN (RR 0.72), di ipoglicemie neonatali (RR 0.63) e di bambini nati LGA (RR 0.80)^(52,63).

Discordanti risultano, invece, i dati sui bambini SGA. In una metanalisi di Butalia e colleghi non sono state trovate differenze in termini di neonati SGA nel gruppo in metformina (da sola o in associazione ad insulina) in confronto al gruppo in sola insulina⁽⁶³⁾. Nello studio Mity⁽⁴⁾, precedentemente menzionato, nel gruppo di pazienti che assumeva metformina in aggiunta alla terapia insulinica, la percentuale di neonati LGA (22 vs 29%) e macrosomici (12% vs 19%) si

è confermata significativamente inferiore rispetto al gruppo placebo. Tuttavia, l'utilizzo di metformina si è associato a un peso medio alla nascita più basso (3156 g vs 3375 g, p < 0.05) e ad un significativo incremento (13 vs 7%) della percentuale di neonati SGA. In una sotto-analisi, la comparsa di SGA è risultata indipendente dal BMI materno, dalla presenza di complicanze microvascolari DM-relate e dal timing di introduzione della metformina. Non è stato valutato l'impatto specifico di un aumento ponderale non adeguato in gravidanza, anche se era stato osservato un maggior numero di donne nel gruppo in metformina con un GWG inferiore a quello raccomandato dalle linee guida IOM. Infine, mentre in alcuni studi un controllo glicemico molto stretto (glicemia media inferiore a 86 mg/dl) ha mostrato di avere un impatto sull'incidenza di neonati SGA⁽⁶⁴⁾, nel Mity il controllo glicemico nel gruppo metformina non era particolarmente stringente (glicemia media 109 mg/dL).

Sebbene sia da confermare, il dato relativo all'aumentato numero di SGA nelle gravidanze DMT2 in metformina – non osservato nel GDM e nella PCOS – rimane il punto di maggiore criticità nell'utilizzo del farmaco in questo setting clinico. È infatti ormai noto che i neonati SGA vanno incontro più facilmente a malattie cardiovascolari, malattie renali croniche e DMT2 in età adulta e, pertanto, i rischi ed

Tabella 2 | Principali trial sugli outcome neonatali relativi all'utilizzo della metformina in gravidanza.

Trial (n. popolazione; s.g. all'avvio dello studio)	Dose metformina (die)	Terapia del braccio controllo	Peso alla nascita	LGA	SGA	TIN	Ipoglicemia neonatale
PCOS							
PREGMET (273; 5-12)	2000 mg	Placebo	=		-	-	-
PREGMET 2 (487; 12-23)	2000 mg	Placebo	=	-	-	=	=
GDM							
MIG (751; 20-33)	2500 mg +/-insulina	Insulina da sola	=	=	=	=	R*
Tertti et al (217; 22-34)	2000 mg +/-insulina	Insulina da sola	=	=	-	=	=
DMT2							
MiTy (482; 6-23)	2000 mg + insulina	Insulina da sola	R*	=	A*	=	=

R = riduzione; == nessun cambiamento significativo; A = aumento; * p< 0.05; N = numero; s.g. = settimana di gestazione; LGA = large for gestational age; SGA = small for gestational age; TIN = terapia neonatale; PCOS = polycystic ovary syndrome; GDM = gestational diabetes mellitus; DMT2 = diabete mellito tipo 2.

i benefici del trattamento con metformina devono essere attentamente bilanciati⁽⁶⁵⁾.

In sintesi, anche se i tassi più bassi di macrosomia infantile e di LGA rappresentano un vantaggio della terapia con metformina (che può contribuire a ri-

durere i traumi meccanici da parto), questo effetto positivo deve essere bilanciato con un possibile aumento del numero di neonati SGA e con l'impatto che questo può avere sulla salute a lungo termine della prole.

Tabella 3 | Principali trial sugli outcome nel medio-lungo termine sulla prole esposta a metformina in utero.

Trial (n. popolazione)	Follow-up	Terapia del braccio controllo	BMI	% grasso corporeo	Plica bicipite	Plica sottoscapolare
PCOS						
PREGMET follow-up (182)	4 anni	Placebo	A*			-
PREGMET follow-up (141)	5-10 anni	Placebo	A*	=		-
GDM						
MIG TOFU (303)	2 anni	Insulina	=	=		A*
MIG TOFU Coorte Adelaide (109)	7 anni	Insulina	=	=		=
MIG TOFU Coorte Auckland (99)	9 anni	Insulina	A*	=		=
DMT2						
MiTy Kids (283)	2 anni	Insulina	=	=		=

R = riduzione; == nessun cambiamento significativo; A = aumento; * p< 0.05; N = numero; BMI = body mass index; PCOS = polycystic ovary syndrome; GDM = gestational diabetes mellitus; DMT2 = diabete mellito tipo 2.

Effetti sul bambino nel medio-lungo termine

Il recente MiTy Kids Trial è lo studio di follow-up del MiTy ed è ad oggi il primo ed unico trial ad aver valutato gli effetti della metformina in gravidanza sulla composizione corporea e sui parametri metabolici dei figli di donne affette da DM2, al raggiungimento dei 2 anni di età⁽⁶⁶⁾. Nel corso dello studio sono state effettuate misurazioni antropometriche della prole a 6, 12 e 24 mesi.

A 24 mesi il BMI medio dei figli di donne con DM2 è risultato superiore al range di riferimento nella popolazione generale di pari età; tuttavia, non sono state rilevate differenze tra i due gruppi nel BMI z-score medio o nella somma media dello spessore delle pliche cutanee, come anche per altre misure antropometriche. Questo dato suggerirebbe che il DM2 in sé – e non l'esposizione alla metformina in utero – influenzi i parametri antropometrici dei bambini. Non sappiamo però, per mancanza di dati, se eventuali differenze antropometriche potrebbero comparire solo più tardi nell'infanzia.

Interessante notare come, dopo la stratificazione per sesso, i figli maschi delle donne in metformina hanno registrato una curva di crescita del BMI maggiore tra 0 e 12 mesi (con un picco a 6 mesi) rispetto ai figli delle madri nel gruppo in insulina (aumento medio del BMI z-score 0,86 vs. 0,07, P=0,014); la tendenza ad avere un BMI più elevato è continuata fino a 24 mesi, momento in cui le traiettorie tra i due gruppi sono diventate simili. Gravidanze precedenti e una durata più breve dell'allattamento al seno sono risultati essere i fattori associati ad un BMI infantile più elevato a 12 mesi nei maschi esposti a metformina in utero. Invece, un BMI materno pre-gravidanza più elevato ed uno stato socioeconomico più basso (ma non l'esposizione a metformina) sono risultati associati a un BMI z-score più elevato nei bambini a 24 mesi.

Diversi studi osservazionali hanno mostrato che un'accelerazione dell'incremento ponderale (*catch-up growth*) si associa ad un aumento del rischio a lungo termine di obesità; tuttavia, non è chiaro se e quanto questo rapido aumento di peso registrato entro l'anno di età nel MiTy Kids possa influenzare il futuro metabolico dei bambini⁽⁶⁷⁾. Il risultato relativo alla disparità di genere nella curva di crescita nei bambini esposti a metformina, invece, riprende uno studio di coorte su 600 coppie di bambini (rapporto maschio-femmina 1:1), figli di madri con GDM; l'esposizione al GDM è stata associata a un aumento di sovrappeso/obesità infantile a 5-7 anni solo nei ma-

schi⁽⁶⁸⁾. Secondo gli autori del MiTy Kids, questo potrebbe far ipotizzare che i maschi siano più sensibili all'insulina e, quindi, più sensibili all'iperglicemia materna il che, a sua volta, potrebbe renderli più sensibili agli effetti della metformina. Sono necessarie ulteriori studi per verificare se questo effetto di genere sia confermato anche in età avanzata.

Aspetti di pratica clinica per l'utilizzo della metformina in gravidanza

Basandoci sull'ultimo documento congiunto AMD-SID⁽⁶⁹⁾, sulla letteratura (Tabelle 1, 2, 3) e sul senso clinico, proveremo di seguito a offrire spunti pratici sulle possibili indicazioni della metformina in gravidanza e sulla gestione della suddetta terapia.

Possibili indicazioni della metformina nella PCOS in gravidanza

Nella PCOS in gravidanza, la terapia con metformina ha mostrato avere effetti positivi per la madre dal momento in cui sembra ridurre l'incremento ponderale in gravidanza e il numero di parti pretermine; questo è vero, in particolare, nelle donne obese, con iperandrogenismo ed in quelle che hanno ottenuto la gravidanza tramite PMA. Sembra, inoltre, essere sicura anche nei neonati, non determinando un basso peso alla nascita e/o un aumento dell'incidenza di SGA.

Pertanto, in questo setting si potrebbe:

- considerare di proseguire la metformina nelle donne PCOS trattate con metformina pre-gravidanza, soprattutto se obese e se hanno ottenuto la gravidanza con tecnica di PMA

Possibili indicazioni della metformina nel GDM

Nel GDM, l'utilizzo della metformina ha mostrato avere effetti positivi per la madre, dal momento in cui sembra ridurre l'incremento ponderale in gravidanza, il fabbisogno insulinico totale e le complicanze ipertensive, soprattutto nelle donne obese – considerato che nei trial condotti sull'argomento il BMI medio delle pazienti era > 30 kg/m². Sembra, inoltre, mantenere un profilo di sicurezza nei neonati sia dal punto di vista della biometria fetale (ha mostrato di ridurre l'incidenza di LGA e macrosomia, senza determinare un aumento del numero di SGA) sia delle complicanze peri-natali (ha evidenziato una riduzione delle ipoglicemie neonatali e degli

accessi in TIN). Per quanto riguarda gli effetti a lungo termine sui figli, i dati a disposizione risultano troppo pochi, contrastanti e di bassa qualità per poter trarre conclusioni definitive.

Alla luce di quanto detto, in questo contesto clinico si potrebbe:

- in particolare nelle donne obese, considerare di
 - 1) avviare la metformina come seconda linea terapeutica dopo la dietoterapia, anche se esiste una probabilità elevata di dover iniziare successivamente l'insulina o 2) aggiungere la metformina in *add on* all'insulina, in caso di inadeguato compenso con la sola insulina.

In questi casi, infatti, la metformina dovrebbe comunque determinare un minor fabbisogno insulinico e un minor incremento ponderale in gravidanza.

Possibili indicazioni della metformina nel DMT2 in gravidanza

Nel DMT2 in gravidanza, la terapia con metformina sembra conferire benefici in termini di riduzione di incremento ponderale materno e di riduzione del fabbisogno insulinico, il che potrebbe essere vantaggioso per le donne particolarmente insulino-resistenti con alto fabbisogno insulinico. Sui neonati vi è un buon profilo di sicurezza, con riduzione di ipoglicemie neonatali, di accessi in TIN e di neonati macrosomici ed LGA; rimane, tuttavia un *alert* sul rischio di SGA. Sostanzialmente neutro, ad oggi, è l'effetto nel medio termine sui figli di madri DMT2 trattate con metformina in gravidanza.

Pertanto, si potrebbe:

- valutare di continuare la metformina nella paziente già in terapia pre-gravidanza, sospendendola in caso di evidenza di feto SGA o a rischio di SGA
- considerare di iniziare la metformina nelle pazienti obese insulina-*naive*
- considerare di aggiungere la metformina alla terapia insulinica in donne con elevato fabbisogno insulinico

Gestione della metformina in gravidanza nella pratica clinica

Per il follow-up clinico e biochimico delle pazienti poste in metformina in gravidanza, sebbene non esistano evidenze forti a riguardo, i dati di letteratura precedentemente esposti ed il senso pratico clinico suggeriscono di:

- avviare la metformina ad un dosaggio basso e titolarla gradualmente, per ridurre possibili effetti

collaterali (disturbi gastrointestinali) e, di conseguenza, l'abbandono della terapia

- valutare, previo controllo biochimico, la necessità di effettuare la supplementazione di vitamina B12 e acido folico in gravidanza
- gestire le pazienti nell'ambito di un team multidisciplinare con: 1) dietisti, per verificare che l'incremento ponderale per trimestre di gravidanza sia in linea e non inferiore con quanto garantito dalle linee guida IOM; 2) ginecologi, per valutare che la biometria fetale sia regolare ed – in particolare nel DMT2 – cogliere precocemente segni di SGA e/o fattori di rischio per SGA (es. disturbi ipertensivi, difetti di placentazione).

Conclusioni

La metformina assunta durante la gravidanza presenta molti vantaggi per la madre, tra cui una riduzione dell'incremento ponderale materno, del fabbisogno insulinico, del parto pretermine, del taglio cesareo e una riduzione dei disturbi ipertensivi. I benefici elencati risultano maggiori per le donne con BMI > 30 kg/m². Anche gli esiti neonatali sono favorevoli, con riduzione di LGA, macrosomia, ipoglicemie neonatali e necessità di assistenza in TIN. Tuttavia, ciò deve essere bilanciato dal rischio potenziale di SGA nei figli di madri con DMT2 e dalle possibili implicazioni sfavorevoli sulla salute del bambino a lungo termine. Fino a quando non ci saranno dati solidi *evidence-based*, le donne dovrebbero essere ben informate sui rischi e sui benefici della terapia e dovrebbe essere utilizzato un approccio personalizzato e incentrato sulla paziente per garantire il miglior risultato sia per la madre sia per il bambino.

Bibliografia

1. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia*. settembre 60:1561–5, 2017.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 1 febbraio 43:487–93, 2020.
3. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Hague WM. Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MIG TOFU) Body composition at 2 years of age. *Diabetes Care*, 2011.

4. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, Sanchez JJ, Asztalos E, Ryan EA, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTY): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:834-44, 2020.
5. Hanem LGE, Stridsklev S, Júlíusson PB, Salvesen Ø, Roelants M, Carlsen SM, et al. Metformin Use in PCOS Pregnancies Increases the Risk of Offspring Overweight at 4 Years of Age: Follow-Up of Two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 103:1612-21, 2018.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 45(Supplement_1):S232-43, 2022.
7. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on pregnancy and diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.
8. Brand KMG, Saarelainen L, Sonajalg J, Boutmy E, Foch C, Väärasmäki M, et al. Metformin in pregnancy and risk of adverse long-term outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 10:e002363, 2022.
9. AIFA. Modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano, a base di metformina cloridrato, «Glucophage Unidie». (GU Serie Generale n.95 del 23-04-2022).
10. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population Pharmacokinetics of Metformin in Late Pregnancy. *Ther Drug Monit* 28:67-72, 2006.
11. Lee N, Hebert MF, Wagner DJ, Easterling TR, Liang CJ, Rice K, et al. Organic Cation Transporter 3 Facilitates Fetal Exposure to Metformin during Pregnancy. *Mol Pharmacol* 94:1125-31, 2018.
12. Cassina M, Donà M, Di Gianantonio E, Litta P, Clementi M. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 20:656-69, 2014.
13. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. *Fertil Steril* 86:658-63, 2006.
14. Panchaud A, Rousson V, Vial T, Bernard N, Baud D, Amar E, et al. Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services: Pregnancy outcomes in women on metformin in early pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 84:568-78, 2018.
15. Given JE, Loane M, Garne E, Addor MC, Bakker M, Bertaut-Nativel B, et al. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ* k2477, 2018.
16. Sivalingam VN, Myers J, Nicholas S, Balen AH, Crosbie EJ. Metformin in reproductive health, pregnancy and gynaecological cancer: established and emerging indications. *Hum Reprod Update* 20:853-68, 2014.
17. Mejia C, Lewis J, Jordan C, Mejia J, Ogden C, Monson T, et al. Decreased activation of placental mTOR family members is associated with the induction of intrauterine growth restriction by secondhand smoke in the mouse. *Cell Tissue Res* 367:387-95, 2017.
18. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia* 60:1612-9, 2017.
19. Corominas-Faja B, Quirantes-Piné R, Oliveras-Ferraras C, Vazquez-Martin A, Cufi S, Martin-Castillo B, et al. Metabolomic fingerprint reveals that metformin impairs one-carbon metabolism in a manner similar to the antifolate class of chemotherapy drugs. *Aging* 4:480-98, 2012.
20. Cabreiro F, Au C, Leung KY, Vergara-Irigaray N, Cochemé HM, Noori T, et al. Metformin Retards Aging in *C. elegans* by Altering Microbial Folate and Methionine Metabolism. *Cell*. 153:228-39, 2013.
21. Luciano-Mateo F, Hernández-Aguilera A, Cabre N, Camps J, Fernández-Arroyo S, Lopez-Miranda J, et al. Nutrients in Energy and One-Carbon Metabolism: Learning from Metformin Users. *Nutrients* 9:121, 2017.
22. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. Yang H, curatore. *PLoS Med* 16:e1002848, 2019.
23. Barbour LA, Feig DS. Metformin for Gestational Diabetes Mellitus: Progeny, Perspective, and a Personalized Approach. *Diabetes Care* 42:396-9, 2019.
24. Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists. Weight gain during pregnancy: committee opinion 548. January 2013, reaffirmed 2015. <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co548.pdf?dmc=1&ts=20160723T0702247216>. Accessed July 23, 2016.
25. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 31:2841-55, 2016.
26. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 333:853-61, 1995.
27. Kjerulff LE, Sanchez-Ramos L, Duffy D. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 204:558.e1-558.e6, 2011.
28. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 21:575-92, 2015.
29. Dumesic D, Goodarzi M, Chazenbalk G, Abbott D. Intrauterine Environment and Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med* 32:159-65, 2014.
30. Zeng XL, Zhang YF, Tian Q, Xue Y, An RF. Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 95:e4526, 2016.
31. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogøy K, Kleggveit O, et al. Metformin Versus Placebo from First Trimester to Delivery in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Controlled Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E448-55, 2010.
32. Løvvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, Steffensen B, Bixo M, Gómez-Real F, et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7:256-66, 2019.
33. Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliussen PB, Carlsen SM, Nossun MCF, Vaage MØ, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 3:166-74, 2019.
34. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*, 2008.

35. Standards of Care in Diabetes - 2023. *Diabetes Care*, 2023.
36. AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società Italiana di Diabetologia. Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2018.pdf.
37. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 358:2003-15, 2008.
38. Tertti K, Ekblad U, Koskinen P, Vahlberg T, Rönnemaa T. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin. *Diabetes Obes Metab* 5:246-51, 2013.
39. Ijäs H, Väärämäki M, Morin-Papunen L, Keravuo R, Ebeling T, Saarela T, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study: Metformin in the treatment of gestational diabetes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 118:880-5, 2011.
40. Ainuddin J. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015.
41. Feng Y, Yang H. Metformin – a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016.
42. Yu DQ. Glycemic control and neonatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated using glyburide, metformin, or insulin: a pairwise and network meta-analysis, 2021.
43. Li G, Zhao S, Cui S, Li L, Xu Y, Li Y. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs. *Arch Gynecol Obstet*, 2014.
44. Picón-César MJ, Molina-Vega M, Suárez-Arana M, González-Mesa E, Sola-Moyano AP, Roldan-López R, et al. Metformin for gestational diabetes study: metformin vs insulin in gestational diabetes: glycemic control and obstetrical and perinatal outcomes: randomized prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 225:517.e1-517.e17, 2021.
45. Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2019:1-29, 2019.
46. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, et al. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *Am J Obstet Gynecol* 217:282-302, 2017.
47. Ouyang H, Al-Mureish A, Wu N. Research progress of metformin in gestational diabetes mellitus: a narrative review. *Ann Palliat Med* 10:3423-37, 2021.
48. Goh JEL, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice: Metformin in gestational diabetes. *Diabet Med* 28:1082-7, 2011.
49. Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, Saberi F, Moosavi SGA, Yaribakht M. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial. *Int J Prev Med* 4:327-33, 2013.
50. Singh KP, Rahimpanah F, Barclay M. Metformin for the management of gestational diabetes mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 55:303-8, 2015.
51. Bao L xin, Shi W ting, Han Y xin. Metformin versus insulin for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 34:2741-53, 2021.
52. Ainuddin J, Karim N, Hasan AA, Naqvi SA. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country. A randomized control trial. *Diabetes Res Clin Pract* 107:290-9, 2015.
53. Sheng B, Ni J, Lv B, Jiang G, Lin X, Li H. Short-term neonatal outcomes in women with gestational diabetes treated using metformin versus insulin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 60:595-608, 2023.
54. Balani J, Hyer SL, Rodin DA, Shehata H. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med* 26:798-802, 2009.
55. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diab Res Care*, 2018.
56. Carlsen SM, Martinussen MP, Vanky E. Metformin's Effect on First-Year Weight Gain: A Follow-up Study. *Pediatrics* 130:e1222-6, 2012.
57. Paavilainen E, Tertti K, Nikkinen H, Veijola R, Väärämäki M, Loo B, et al. Metformin versus insulin therapy for gestational diabetes: Effects on offspring anthropometrics and metabolism at the age of 9 years: A follow-up study of two open-label, randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 24:402-10, 2022.
58. Cesta CE, Cohen JM, Pazzagli L, Bateman BT, Bröms G, Einarsson K, et al. Antidiabetic medication use during pregnancy: an international utilization study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 7:e000759, 2019.
59. Beyuo T, Obed SA, Adjepong-Yamoah KK, Bugyei KA, Opong SA, Marfoh K. Metformin versus Insulin in the Management of Pre-Gestational Diabetes Mellitus in Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus at the Korle Bu Teaching Hospital: A Randomized Clinical Trial. Buzzetti R, curatore. *PLOS ONE* 10:e0125712, 2015.
60. Refuerzo J, Gowen R, Pedroza C, Hutchinson M, Blackwell S, Ramin S. A Pilot Randomized, Controlled Trial of Metformin versus Insulin in Women with Type 2 Diabetes Mellitus during Pregnancy. *Am J Perinatol* 30:163-70, 2014.
61. Ibrahim MI, Hamdy A, Shafik A, Taha S, Anwar M, Faris M. The role of adding metformin in insulin-resistant diabetic pregnant women: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 289:959-65, 2014.
62. Hickman M, McBride R, Boggess K, Strauss R. Metformin Compared with Insulin in the Treatment of Pregnant Women with Overt Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol* 30:483-90, 2012.
63. Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 34:27-36, 2017.
64. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus-How tight is tight enough: Small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 161:646-53, 1989.
65. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, Iñiguez G, Van der Steen M, Hokken-Koelega A. Long-term metabolic risk among children

born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol* 13:50-62, 2017.

66. Feig DS, Sanchez JJ, Murphy KE, Asztalos E, Zinman B, Simmons D, et al. Outcomes in children of women with type 2 diabetes exposed to metformin versus placebo during pregnancy (MiTy Kids): a 24-month follow-up of the MiTy randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 11:191-202, 2023.

67. Ong KK, Emmett P, Northstone K, Golding J, Rogers I, Ness AR, et al. Infancy Weight Gain Predicts Childhood Body Fat and Age at Menarche in Girls. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1527-32, 2009.

68. Le Moullec N, Fianu A, Maillard O, Chazelle E, Naty N, Schneebeil C, et al. Sexual dimorphism in the association between gestational diabetes mellitus and overweight in offspring at 5-7 years: The OBEGEST cohort study. Luo ZC, curatore. *PLOS ONE* 13:e0195531, 2018.

69. Sciacca L, Bianchi C, Burlina S, Formoso G, Manicardi E, Sculli MA, Resi V. Position paper of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), and the Italian Study Group of Diabetes in pregnancy: Metformin use in pregnancy. *Acta Diabetol* 2023 Oct 60(10):1421-37. DOI 10.1007/s00592-023-02137-5.