

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2955

Consecuencias sobre el feto debido al uso de meformina en diabetes gestacional

Ronald Alberto Lora Barrios

ronxaldx@hotmail.com

Universidad de Antioquia

<https://orcid.org/0000-0003-0062-6575>

Israel David Echavez Cervantes

Universidad de Cartagena, Colombia

idechavez@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6305-268X>

Carlos Genes Vásquez

Universidad del Sinú, Montería

carlosgenes@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8189-7363>

Ana María Merlano Calderón

Universidad de Cartagena, Colombia

animerca96@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9174-7465>

Sergio Alejandro Silva Vargas

Universidad Surcolombiana

sergioalejandro010@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9455-5722>

Correspondencia: ronxaldx@hotmail.com

Artículo recibido: 15 julio 2022. Aceptado para publicación: 20 agosto 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, publicados en este sitio están disponibles bajo Licencia Creative Commons.

Como citar: Lora Barrios, R. A., Echavez Cervantes, I. D., Genes Vásquez, C., Merlano Calderón, A. M., & Silva Vargas, S. A. (2022). Consecuencias sobre el feto debido al uso de meformina en diabetes gestacional. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(4), 4555-4565.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2955

RESUMEN

Antecedentes: La metformina es un fármaco biguanida que reduce los niveles de glucosa en sangre. La metformina generalmente se considera segura y bien tolerada. La DM es cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo. El lactógeno placentario humano es la principal hormona relacionada con el aumento de la resistencia a la insulina en la DMG. La mortalidad perinatal aun es frecuente, y las malformaciones congénitas son evidentes en la actualidad.

Metodología: Se realizó una revisión narrativa a través de diversas bases de datos de Enero de 2013 a diciembre de 2021; la búsqueda y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés. Se utilizaron como palabras clave: Consecuencias, feto, metformina, Diabetes gestacional.

Resultados: La metformina no presenta relación con el desarrollo de malformaciones congénitas o anomalías congénitas. Los recién nacidos expuestos a metformina presentan un menor peso al nacer y un crecimiento posnatal acelerado. La metformina reduce el riesgo a largo plazo de obesidad y riesgo cardiometabólico en la descendencia, al igual que está asociada con una distribución de grasa más saludable con menos grasa visceral y ectópica.

Conclusiones: La presente revisión ofrece una información actualizada y precisa de los efectos a corto y largo plazo sobre el uso de metformina en mujeres con diabetes gestacional.

Palabras claves: Consecuencias; Feto; metformina; diabetes gestacional.

Consequences on the fetus due to the use of metformin in gestational diabetes

ABSTRACT

Background: Metformin is a biguanide drug that lowers blood glucose levels. Metformin is generally considered safe and well tolerated. DM is any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. Human placental lactogen is the main hormone associated with increased insulin resistance in GDM. Perinatal mortality is still frequent, and congenital malformations are evident today.

Methodology: A narrative review was carried out through various databases from January 2013 to December 2021; the search and selection of articles was carried out in journals indexed in English. Keywords were used: Consequences, fetus, metformin, Gestational diabetes.

Results: Metformin is not associated with the development of congenital malformations or congenital anomalies. Newborns exposed to metformin have lower birth weights and accelerated postnatal growth. Metformin reduces the long-term risk of obesity and cardiometabolic risk in the offspring, as well as is associated with a healthier fat distribution with less visceral and ectopic fat.

Conclusions: This review provides accurate and up-to-date information on the short- and long-term effects of metformin use in women with gestational diabetes.

Keywords: Consequences; Fetus; metformin; gestational diabetes

INTRODUCCIÓN

La metformina, aprobada por la FDA en 1994, es un agente antidiabético utilizado en la diabetes mellitus tipo 2. (1) La metformina es un fármaco biguanida que reduce los niveles de glucosa en sangre al disminuir la producción de glucosa en el hígado, disminuir la absorción intestinal y aumentar la sensibilidad a la insulina. (1, 2)

La metformina disminuye la glucosa en sangre tanto basal como posprandial. En el síndrome de ovario poliquístico, la metformina disminuye los niveles de insulina, lo que luego disminuye los niveles de hormona luteinizante y andrógenos. (2, 3) La metformina generalmente se considera segura y bien tolerada. Los efectos secundarios gastrointestinales, que incluyen diarrea, náuseas y vómitos, son muy frecuentes y suelen ocurrir hasta en un 30% de los pacientes que toman metformina. (4, 5)

La definición de diabetes mellitus gestacional (DMG) es cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo. (6) La etiología de la diabetes gestacional aparentemente está relacionada con la disfunción de las células beta pancreáticas o la respuesta retardada de las células beta a los niveles glucémicos, y la marcada resistencia a la insulina secundaria a la liberación hormonal placentaria. (7, 8)

El lactógeno placentario humano es la principal hormona relacionada con el aumento de la resistencia a la insulina en la DMG. (9) Dentro de las medidas de tratamiento de primera línea se tiene la dieta y la alimentación. Si falla esta primera línea de tratamiento se enfocara en medidas farmacológicas como es la insulina y el tratamiento. (10, 11)

Dado que la mortalidad perinatal aun es frecuente, y las malformaciones congénitas son evidentes en la actualidad, conviene realizar este estudio para identificar las consecuencias sobre el feto debido al uso de metformina en diabetes gestacional, con el fin de identificar los posibles efectos y así enfocarse en nuevas medidas de tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión narrativa, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. La recopilación y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma ingles de los años 2013 a 2021. Como palabras clave, se emplearon en las bases de datos según la metodología DeCS y MeSH los términos: Consecuencias; Feto; metformina; Diabetes gestacional. En esta revisión se identificaron 82 publicaciones originales y de revisión relacionadas con la temática estudiada, de los cuales, 20 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión especificados, tales como, artículos que estuvieran en un rango no menor al año 2013, que fueran artículos de texto completo y que informaran sobre las consecuencias sobre el feto debido al uso de metformina en diabetes gestacional. Como criterios de exclusión se tuvo en cuenta que los artículos no contaran con información suficiente y que no presentaran el texto completo al momento de su revisión.

RESULTADOS

EFFECTOS DE LA METFORMINA

El uso de metformina durante el embarazo sigue siendo controvertido. La metformina afecta la función de las células madre y se ha demostrado que atraviesa la placenta humana a término, exponiendo al feto a concentraciones cercanas a las de la circulación materna.

Varios estudios de metaanálisis han demostrado que la metformina no presenta relación con el desarrollo de malformaciones congénitas o anomalías congénitas. (12) Alice et al, un estudio de cohorte basado en 392 mujeres expuestas a metformina que se comunicaron con los servicios de información sobre teratógenos encontró un mayor riesgo de defectos congénitos importantes entre las mujeres que tomaban metformina para la diabetes, pero no para otras indicaciones. Los autores concluyeron que el aumento del riesgo se debía a la diabetes subyacente, pero no tenían un grupo de comparación de diabéticos.

Cualquier investigación del riesgo de anomalías congénitas asociadas con la metformina se complica por el hecho de que la diabetes pregestacional aumenta el riesgo de anomalías congénitas mayores de dos a tres veces.

La metformina, si se usa para la diabetes o prediabetes, puede reducir el riesgo de anomalías congénitas como resultado de lograr un mejor control glucémico.

La metformina, es un hipoglucemiante oral, pero en ginecoobstetricia tiene aplicaciones tanto para tratar la diabetes gestacional, y la presencia de ovarios poliquísticos.

METFORMINA, CONSECUENCIAS SOBRE EL FETO

Las mujeres gestantes que posterior a la exposición intrauterina a metformina para el tratamiento de la Diabetes gestacional materna, los recién nacidos son significativamente más pequeños que los recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con insulina durante el embarazo.

A pesar del menor peso promedio al nacer, los niños expuestos a metformina parecen experimentar un crecimiento posnatal acelerado, lo que resulta en bebés más pesadas y un IMC más altas en la mitad de la niñez en comparación con los niños cuyas madres fueron tratadas con insulina.

Se ha informado que tales patrones de bajo peso al nacer y crecimiento de recuperación posnatal están asociados con resultados cardio-metabólicos adversos a largo plazo.

Otros estudios, como el de Ana et al, informan que el tratamiento materno con metformina durante el embarazo mejora el desarrollo y el metabolismo fetal en embarazos no afectados por la obesidad, la diabetes, sino por la desnutrición. La metformina aumentó el peso del cuerpo entero del feto (tronco sin vísceras), pero no se encontró que estas diferencias fueran estadísticamente significativas.

Esta falta de diferencias entre los grupos puede estar relacionada con la etapa del embarazo en la que se tomaron muestras de los fetos, ya que el desarrollo fetal sigue una curva exponencial con un aumento cuadrático desde el día 45 al 115 de gestación, en el que el mayor incremento se produce durante el último 10% del embarazo (15 últimos días de gestación).

Los fetos en el grupo tratado mostraron un mayor peso del cerebro y las vísceras torácicas y abdominales totales (principalmente debido al mayor peso del hígado, riñones, bazo y glándulas suprarrenales). Estos hallazgos sugieren un efecto protector del tratamiento sobre la capacidad de desarrollo de los fetos.

El tratamiento materno con metformina favoreció el desarrollo de la mayoría de los principales órganos fetales excepto el intestino. El adecuado desarrollo del intestino también es fundamental para la descendencia durante las primeras etapas de la vida, ya que favorece la absorción y utilización de nutrientes y otras sustancias como las inmunoglobulinas.

EFFECTO DE LA METFORMINA A CORTO PLAZO

El uso de metformina se asoció con un peso medio al nacer más bajo y una menor incidencia de macrosomía. Otro beneficio significativo de la metformina es un menor riesgo de hipoglucemia neonatal, incluida la hipoglucemia neonatal grave, observada tanto en estudios de cohortes como en ensayos aleatorizados.

Además, la tasa de admisiones a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) también parece ser menor para la metformina que para la insulina. Sin embargo, se ha demostrado que la tasa de prematuridad es más alta en algunos estudios, pero no en todos.

Las mujeres con diabetes preexistente suelen necesitar insulina para lograr un control glucémico adecuado. Las preguntas más obvias son si se debe continuar o no con metformina durante el embarazo y si se debe agregar a la terapia con insulina. Sin embargo, la mayoría de los ensayos han excluido a mujeres con diabetes preexistente.

Otros estudios han demostrado que existen tasas más bajas de hipoglucemia materna en mujeres con diabetes tipo 2 aleatorizadas a metformina frente a insulina durante el embarazo, aunque el 43% requirió insulina suplementaria.

EFFECTOS DE LA METFORMINA A LARGO PLAZO

El uso de metformina durante el embarazo puede resultar en una exposición fetal significativa, pero actualmente se desconocen los efectos a largo plazo en la descendencia expuesta. La exposición a la hiperglucemia en el útero se ha asociado con un mayor riesgo de obesidad y diabetes en la adolescencia y la edad adulta.

Algunos han propuesto que la metformina puede mejorar la sensibilidad a la insulina fetal al alterar la programación fetal y reducir el riesgo a largo plazo de obesidad y riesgo cardiometabólico en la descendencia. (18)

Se ha demostrado que los lactantes expuestos a metformina en el útero tenían pliegues cutáneos subescapulares y bíceps más altos en comparación con los lactantes no expuestos a los 2 años de edad, mientras que la grasa corporal total era similar y no había un mayor riesgo de resultados adversos. Esto llevó a la especulación de que la metformina está asociada con una distribución de grasa más saludable con menos grasa visceral y ectópica, pero no hay evidencia concluyente de lo mismo. (16)

También se ha demostrado que los niños nacidos de madres tratadas con metformina durante el embarazo tenían un peso mayor al año. (16)

En un estudio longitudinal de la descendencia de madres tratadas con metformina para el síndrome de ovario poliquístico, no hubo diferencias en altura, peso o composición corporal a los 8 años de edad entre las expuestas a metformina y placebo. Sin embargo, el nivel de glucosa en ayunas fue más alto y hubo una tendencia hacia una presión arterial sistólica más alta en el grupo expuesto a metformina. (17, 18)

Otro de los efectos a largo plazo debido a la exposición a metformina son: Aumento de peso a los 12 meses, mayor altura y el peso a los 18 meses.

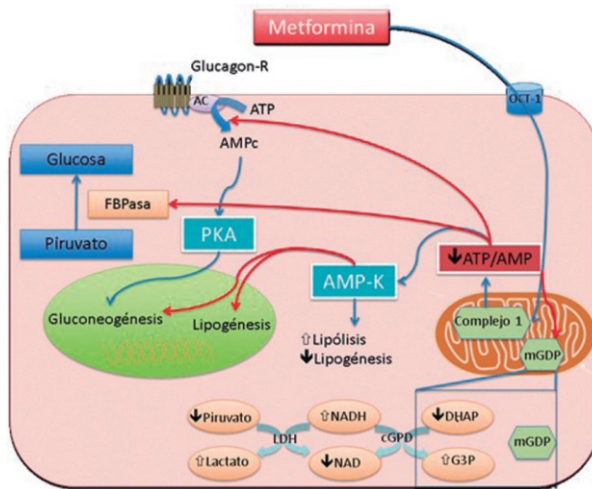
MECANISMO DE ACCIÓN DE LA METFORMINA

El mecanismo de acción predominante de la metformina es a través del aumento de la proteína quinasa activada por 5'AMP (AMPK). (19)

La metformina inhibe el complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial que acopla el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA) a la producción de trifosfato de adenosina (ATP). El agotamiento de la energía celular resultante, con un aumento de las relaciones ADP: ATP y AMP: ATP, conduce a la activación de AMPK. (18, 20)

AMPK es un sensor del estado energético celular y regulador de la homeostasis energética. La AMPK media varios efectos metabólicos de la metformina sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos, incluido el aumento de la beta-oxidación de ácidos grasos y la señalización de la insulina, la disminución de la biosíntesis de colesterol, ácidos grasos y triglicéridos y la reducción de la expresión génica gluconeogénica y lipogénica. En la figura 1 podemos ver el diagrama del mecanismo de acción. (19, 20)

FIGURA 1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA METFORMINA



La metformina es transportada dentro de la célula por el OCT1, resultando en una inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial sobre el complejo 1 por mecanismos aún desconocidos. El déficit energético resultante conlleva a una reducción en el consumo energético traducido por disminución de la gluconeogénesis la cual se media por varias vías. La razón ATP/AMP disminuye por aumento del AMP; este déficit de ATP disminuye la glucólisis por ser necesaria durante dicho proceso enzimático. Activa la AMPK la cual tiene actividad regulatoria principalmente sobre la vía de los lípidos, pero también tiene efecto sobre la gluconeogénesis.

EFFECTOS DE LA METFORMINA EN LA PROGRAMACIÓN FETAL Y EPIGÉNÉTICA

En la tabla 1 resumimos los principales efectos:

Tabla 1. Programación fetal, epigenética y metformina

Mecanismo	Consecuencias
La metformina altera las vías 1-C	Estas juegan un papel en la programación del desarrollo. Una alteración en la energía y el metabolismo de 1-C en mujeres embarazadas puede aumentar el riesgo en la descendencia (17)
Existe una disponibilidad reducida de intermedios del ciclo glucolítico y un agotamiento de las reservas de glutatión	Estos están involucrados en la acetilación de histonas. La AMPK se asocia con la cromatina fosforilando la histona B2 o regulando las histonas desacetilasas. La activación de AMPK aumenta la actividad de la sirtuína hepática (SIRT1), una histona desacetilasa. Por tanto, la metformina puede alterar la acetilación de histonas y aumentar la desacetilación (17, 18)
AMPK regula varios procesos clave involucrados en la expresión génica y los efectos inducidos por la rapamicina	Conllevando a alteraciones en la síntesis de proteínas. AMPK también regula la transcripción de varios factores involucrados en la respuesta al estrés ambiental. (18, 19)
Metformina puede inhibir la absorción de tiamina y causar deficiencia de vitamina B 12	lo que resulta en una reducción del suministro celular de grupos metilo. Esto puede alterar la metilación del ADN y de las histonas. (14)
Activación de AMPK aumenta la sintasa de óxido nítrico	Si bien esto protegería principalmente contra el estrés oxidativo, los niveles altos de óxido nítrico pueden provocar alteraciones en el ADN. (14, 15)

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente estudio apoyan un efecto beneficioso del tratamiento con metformina sobre el desarrollo y el metabolismo fetal. Sin embargo, como se indicó recientemente, no existen datos de seguridad a largo plazo para el uso del fármaco durante el embarazo.

Varios estudios afirman este trabajo, como el de Jane L. Tarry et al, en el cual encuentran que los recién nacidos expuestos a metformina en el útero pesaron menos al nacer que los recién nacidos cuyas madres estuvieron expuestas a insulina, en el contexto del tratamiento para la diabetes mellitus gestacional

Demostrando que el riesgo de macrosomía es sustancialmente menor, en un 40%, cuando la Diabetes gestacional se trata con metformina en comparación con la insulina. Además afirman que a pesar de haber nacido con un peso medio más bajo al nacer, a la edad de 2 años, los lactantes expuestos a metformina pesaban más que los lactantes cuyas madres fueron tratadas con insulina

Una fortaleza del estudio actual es la metodología implementada, con respecto a la búsqueda de la literatura, y pasos en la selección de artículos relevantes, evaluación de calidad y extracción de datos. Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones, que conviene tener en cuenta antes de llegar a una conclusión, dentro de estas se encuentran la poca evidencia de análisis de ensayos clínicos para determinar las consecuencias especialmente a largo plazo del uso de metformina en mujeres con presencia de diabetes gestacional.

CONCLUSIÓN

La metformina afecta la función de las células madre y se ha demostrado que atraviesa la placenta humana a término. La metformina no presenta relación con el desarrollo de malformaciones congénitas o anomalías congénitas. Los recién nacidos expuestos a metformina presentan un menor peso al nacer y un crecimiento posnatal acelerado.

Actualmente se desconocen los efectos a largo plazo en la descendencia expuesta. La metformina puede mejorar la sensibilidad a la insulina fetal al alterar la programación fetal y reducir el riesgo a largo plazo de obesidad y riesgo cardiometabólico en la descendencia, al igual que está asociada con una distribución de grasa más saludable con menos grasa visceral y ectópica, aunque no hay evidencia concluyente de lo mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. L. Blonde, S. Dipp, D. Cadena. Combination Glucose-Lowering Therapy Plans in T2DM: Case-Based Considerations. *Adv Ther.* 2018 Jul;35(7):939-965.
2. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S73-S85.
3. YW. Wang, SJ. He, X. Feng, J. Cheng, YT. Luo, L. Tian, Q. Huang. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2421-2429.
4. Chamberlain JJ, Johnson EL, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Peterson L. Cardiovascular Disease and Risk Management: Review of the American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Ann Intern Med.* 2018 May 01;168(9):640-650.
5. N. Hamid, R. Mahmoud. Metformin: Current knowledge. *J Res Med Sci.* 2014 Jul; 19(7): 658-664.
6. L. Ziquan, G. Yajie. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 191. doi: 10.3389/fendo.2020.00191
7. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2013 Sep;59(9):1310-21
8. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):e49-e64.

9. Law KP, Zhang H. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China. *Clin Chim Acta*. 2017 May;468:60-70.
10. Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J Endocrinol Invest*. 2017 Sep;40(9):899-909.
11. H. David, C. Patrick, Z. Cuilin, D. Gernot. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jul 11;5(1):47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8.
12. E. Joanne, L. Maria, G. Ester, C. Marie. Metformin exposure in first trimester of pregnancy and risk of all or specific congenital anomalies: exploratory case-control study. *BMJ*. 2018; 361: k2477. doi: 10.1136/bmj.k2477
13. P. Alice, R. Valentin, V. Thierry, B. Nathalie, B. David. Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Mar; 84(3): 568–578. doi: 10.1111/bcp.13481
14. L. Jane, E. Catherine, E. Susan. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019 Aug; 16(8): e1002848. doi: 10.1371/journal.pmed.1002848
15. G. Consolacion, V. Marta, P. Jose, T. Laura. Maternal Metformin Treatment Improves Developmental and Metabolic Traits of IUGR Fetuses. *Biomolecules*. 2019 May; 9(5): 166. doi: 10.3390/biom9050166
16. G. Consolacion, V. Marta, P. Jose, H. Ana. The Effects of Maternal Metformin Treatment on Late Prenatal and Early Postnatal Development of the Offspring Are Modulated by Sex. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Nov; 13(11): 363. doi: 10.3390/ph13110363
17. P. Gagan, K. Sanjay. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs Context*. 2018; 7: 212523. doi: 10.7573/dic.212523
18. V. Anita, H. Outi, T. Kati, T. Tarja. Therapeutic doses of metformin do not have impact on angiogenesis in presence of sera from pre-eclamptic, IUGR and healthy pregnancies. *Pregnancy Hypertens*. 2020 Oct;22:7-13. doi: 10.1016/j.preghy.2020.06.008. Epub 2020 Jul 6.
19. J. Amanda, L. Jennie, R. Andrea, M. Jodie. Effect of metformin in addition to an antenatal diet and lifestyle intervention on fetal growth and adiposity: the GRow randomised trial. *BMC Endocr Disord*. 2020; 20: 139. doi: 10.1186/s12902-020-00618-0
20. A. Jairo, A. Gabriel, R. Manuela, E. Analida. Metformina: Mas alla del control glucemico. *Endocrinologia*. 4 de noviembre de 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.18273/revmed.v30n1-2017005>