

Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial

Cita bibliográfica:

Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. Diabetes Res Clin Pract (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.031>.

Autor del comentario:

Pino Navarro Téllez

Sección Endocrinología. Hospital Virgen de los Lirios Alcoy. Alicante.

Directora del Departamento de Endocrinología y Nutrición del Instituto Bernabeu. Alicante.

e-mail: pnavarro@gmail.com

Introducción

La Diabetes Gestacional (DG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa de inicio o reconocimiento por primera vez durante el embarazo. La incidencia de DG depende de los criterios diagnósticos y varía ampliamente en diferentes grupos raciales. En Irán, la DG afecta al 4,8% de todas las gestaciones. La DG se asocia con un incremento de riesgo de una variedad de complicaciones maternas y perinatales incluyendo preeclampsia, cesárea, macrosomía, distocia de hombros, lesiones en el nacimiento, hipoglucemia y síndrome de distrés respiratorio.

Algunos estudios, incluyendo el Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) y el Metformin in Gestational Diabetes (MiG) han demostrado que el riesgo de resultados adversos del embarazo aumenta de forma continua a medida que aumentan los niveles de glucosa. Los intentos para prevenir los efectos adversos del embarazo se basan en las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) y la American Diabetes Association (ADA).

Tradicionalmente, el tratamiento con insulina ha sido considerado el tratamiento estándar para las mujeres con DG que no han podido ser controladas mediante tratamiento nutricional y ejercicio físico. El tratamiento con insulina puede ser difícil para las mujeres embarazadas debido a la necesidad de utilizar múltiples inyecciones, riesgo de hipoglucemia, y ganancia de peso. La Metformina es una alternativa a la insulina y es efectiva en el tratamiento de mujeres con DG. Mejora la resistencia

periférica a la insulina y disminuye la gluconeogénesis hepática, y no está asociada con ganancia de peso o hipoglucemia. Un meta-análisis de resultados del embarazo tras exposición a Metformina en el primer trimestre no mostró un incremento del riesgo de malformaciones mayores y otras revisiones sistemáticas no encontraron diferencias en resultados maternos o neonatales con el uso de agentes orales para la diabetes comparados con insulina en mujeres con DG.

Aunque la Metformina atraviesa la placenta, parece ser segura en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, resultados clínicos inconsistentes de los estudios y la falta de suficientes datos sobre los riesgos y beneficios de la Metformina para la DG hacen difícil establecer conclusiones sólidas. El uso de Metformina en mujeres embarazadas todavía es controvertido; por lo tanto, los autores han evaluado el efecto de la Metformina y la Insulina en el control glucémico y han comparado los resultados del embarazo en mujeres con DG.

Diseño del estudio y metodología

Tipo de estudio

Ensayo Clínico Randomizado, simple ciego*, multicéntrico. Realizado en tres centros Hospitalarios de Irán, con recogida de datos durante 14 meses (entre diciembre de 2010 y enero de 2012).

Aprobado por Institutional Review Board at the University of Tehran (Human Research review committee number 89/130/2025)

* Los obstetras encargados del seguimiento de las pacientes desconocen el tratamiento Metformina/Insulina ¿?.

Protocolo de diagnóstico de DG

Despistaje Universal.

Prueba de O'Sullivan: con punto de corte de glucosa en 130 mg/dl.

Sobrecarga oral glucosa con 100g (3h): con criterios de Carpenter y Coustan.

Protocolo de tratamiento inicial

Tratamiento nutricional cuantitativamente ajustado según Índice de Masa Corporal (IMC) (no queda claro si se trata del IMC pre-gestacional)

IMC pre-gestacional (kg/m ²)	< 20	20-25	25-30	> 30
Kcal/kg	40	30	22	15

Tratamiento nutricional cualitativamente con restricción de kcalorías procedentes de los Hidratos de Carbono

Principio Inmediato	Hidratos de Carbono	Proteínas	Grasas
% del total	45	20	35

Tratamiento nutricional distribución en 6 ingestas: tres comidas principales y tres suplementos, con una distribución de kcal (suponemos que el reparto se refiere a kcalorías *procedentes de Hidratos de Carbono*)

Ingesta	Desayuno	Comida	Cena	Suplementos
% kcal	10	30	30	30

Ejercicio Físico: caminar durante 30 min al día.

Las pacientes recibieron instrucciones sobre el manejo de glucómetro para monitorizar la glucemia capilar por parte de enfermería. Realizaron controles de glucemia capilar 4 veces al día (basal y 2 h tras desayuno, comida y cena).

Criterios de necesidad de tratamiento adicional

Mujeres con DG que a pesar del tratamiento *conservador* (dieta + ejercicio) no consiguen niveles de glucemia basal < 95 mg/dl o glucemia 2 h postprandial (PP) < 120 mg/dl, en al menos dos determinaciones.

Pacientes del estudio y randomización (fig.1)

Criterios de Inclusión: embarazadas con DG, gestación única con criterios de necesidad de tratamiento adicional.

Criterios de Exclusión: enfermedad sistémica subyacente (cardiovascular, renal, hepática y autoinmune).

Tras firmar consentimiento informado, las pacientes fueron randomizadas para recibir tratamiento adicional con metformina o insulina.

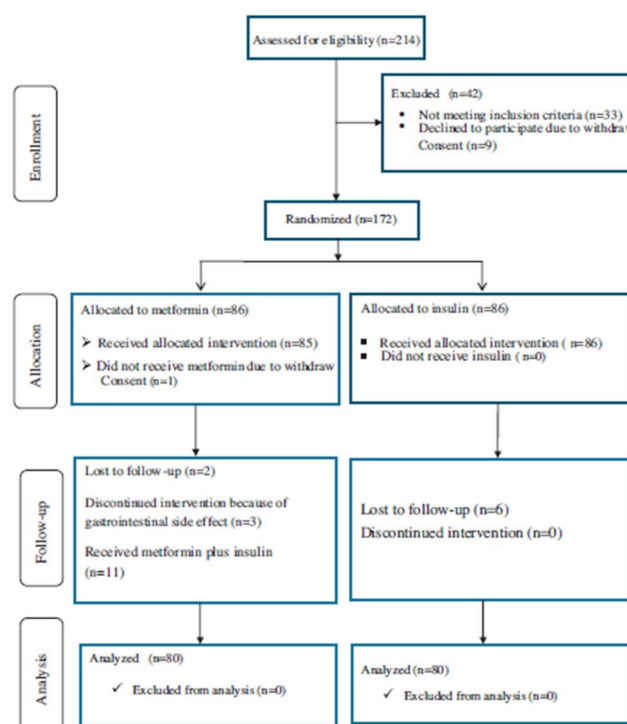


Fig. 1 - The consort statement flow diagram.

Como vemos en la figura, de las 86 mujeres incluidas en la rama de tratamiento de metformina, finalmente se analizaron 80 (de las cuales 11 recibieron también insulina adicional, por lo que se realizó un estudio adicional sobre este subgrupo). Hubo pérdidas de pacientes en este grupo por efectos secundarios gastrointestinales (n = 3) y no las hubo este tipo de pérdidas en el grupo tratado con insulina (como era esperable).

Protocolo de tratamiento

Grupo de tratamiento con Insulina: se inició el tratamiento con Insulina NPH a una dosis de 0,2 UI/kg/d. Si la glucemia basal era elevada, se administró antes de dormir, si la glucemia PP era elevada recibieron insulina regular antes de la ingesta (1 UI por cada 10 mg/dl de glucemia por encima del objetivo de 120 mg/dl), y si ambas eran elevadas la dosis de inicio fue 0,7 UI/kg/d. La insulina se dividió en dos tercios de insulina NPH (dos tercios 30öantes del desayuno y un tercio antes de dormir) y el tercio restante como dos o tres dosis de insulina regular preprandial según necesidades. La dosis de insulina se ajustó basados en 4 controles diarios de glucemia capilar.

Grupo de tratamiento con Metformina: las mujeres recibieron una dosis inicial de 500 mg dos veces al día y la dosis se fue incrementando en 500-1000 mg en una o dos semanas basados en los controles de glucemia capilar, hasta un máximo de 2500 mg/d repartidos en las ingestas. Estas pacientes recibieron insulina adicional si no conseguían los objetivos de control metabólico a pesar de recibir la dosis máxima establecida de metformina.

Controles y seguimiento durante la gestación

- Ecografía mensual: valoración de crecimiento fetal y bienestar fetal.
- HbA1c: al ser incluidas en el estudio y a las 36-37 semanas.
- Especialista en Diabetes: una semana después de cualquier modificación terapéutica.
- Registro de efectos secundarios del tratamiento y complicaciones del embarazo.

Finalización del embarazo

El momento del parto se planificó a las 38,5 semanas mediante inducción o cesárea.

Variables registradas

- Variables Maternas: edad, paridad, IMC, ganancia ponderal total de la gestación, ganancia ponderal a partir de la inclusión en el estudio hasta el parto, antecedentes personales de DG y macrosomía, antecedentes familiares de Diabetes Mellitus, valores de glucemia de la prueba de O'Sullivan y de la Sobrecarga oral.
- Variables Obstétricas: preeclampsia (TA > 140/90 mmHg con proteinuria > 0,3 g/24h), Hipertensión Inducida por Gestación (HTAi), desprendimiento de placenta, rotura pretérmino o prematura de membranas, distocia de hombros, modo de parto y parto pre-término (< 37 semanas).

- Variables Neonatales: medidas antropométricas como circunferencia cefálica, circunferencia abdominal, circunferencia de la mitad superior del brazo, circunferencia torácica, talla, peso, IMC, percentil de peso según edad gestacional al nacimiento, macrosomía (peso al nacimiento ≥ 4000 g), ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatal, muerte perinatal, días de hospitalización, pH arteria umbilical, índice Apgar (5), hiperbilirrubinemia (> 7 mg/dl), fototerapia, síndrome de distrés respiratorio y malformaciones menores al nacimiento.

Objetivos Primarios del estudio

- Control glucémico materno: valorado como la media de controles de glucemia capilar semanal global y separando controles basales y PP. Los grupos de tratamiento se compararon calculando la media de las medias semanales.

- Peso del Recién Nacido (RN).

Análisis estadístico

1. Potencia del estudio ($\geq 0,05$ entre los dos grupos de tratamiento)

* Control glucémico: 85% de probabilidad de detección de 10 mg/dl de diferencia con Desviación Estándar (DE) de 20 mg/dl.

* Peso RN: 85% de probabilidad de detección de 225 g de diferencia con DE de 450 g.

2. Variables continuas: comprobación de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov), comparación entre grupos (t-test). Variables categóricas: comparación entre grupos mediante prueba de chi-cuadrado (prueba exacta de Fisher cuando es necesario).

3. Cálculo de Riesgos Relativos con su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%.

4. Coeficiente de Correlación de Pearson entre glucemia y medidas antropométricas neonatales.

5. Análisis de Regresión Logística Binaria para detectar predictores independientes de RN Grande para la Edad Gestacional (GEG)

Resultados

Población estudiada (tabla 1)

Factors	Metformin (n = 80)	Insulin (n = 80)	P value
Maternal age (year)	30.7 (± 5.5)	31.8 (± 5.1)	0.217
BMI (kg/m^2)	28.1 (± 4.0)	27.1 (± 2.1)	0.064
Gestational age at diagnosis of GDM (week)	26.0 (± 3.5)	26.0 (± 3.7)	0.982
Gestational age at entry (week)	28.7 (± 3.7)	28.6 (± 3.6)	0.862
GCT (mg/dl)	169.4 (± 22.0)	174.8 (± 22.1)	0.129
OGTT – 0 h (mg/dl)	104.7 (± 8.6)	107.1 (± 9.2)	0.095
OGTT – 1 h (mg/dl)	204.1 (± 24.0)	201.3 (± 23.5)	0.474
OGTT – 2 h (mg/dl)	164.6 (± 28.6)	172.5 (± 30.0)	0.099
OGTT – 3 h (mg/dl)	127.3 (± 23.6)	135.1 (± 28.4)	0.069
HbA1c at entry (%)	5.7 (± 0.6)	5.6 (± 0.7)	0.586
Multipara	12 (15.0)	16 (20.0)	0.690
History of GDM	6 (7.5)	11 (13.8)	0.200
History of macrosomia	2 (2.5)	5 (6.3)	0.443
Family history of DM	39 (48.8)	34 (42.5)	0.427

Data are shown as mean ($\pm$ SD) or n (%). BMI: body mass index; GCT: glucose challenge test; OGTT: oral glucose tolerance test; HbA1c: glycohemoglobin A1C; GDM: gestational diabetes mellitus; DM: diabetes mellitus.

Las características iniciales de las mujeres de ambos grupos de tratamiento eran similares por lo que los grupos son perfectamente comparables.

Objetivo Primario: Control Glucémico Materno

No hay diferencias significativas en el control glucémico entre los dos grupos de tratamiento, objetivándose tan sólo una diferencia significativa en la media de control PP del desayuno, que fue más elevada en el grupo tratado con metformina (estadísticamente significativa pero clínicamente irrelevante si vemos los valores de glucemia). Ambos tratamientos consiguen similares niveles glucémicos medios (tabla 2).

Table 2 – Comparison of plasma glucose level at specified time of checking.			
Plasma glucose level	Metformin (n = 80)	Insulin (n = 80)	P value
Glycemic control at 1st week after randomization			
FBS 1 (mg/dl)	90.3 (±9.8)	91.2 (±7.9)	0.529
BS breakfast 1 (mg/dl)	114.2 (±17.6)	116.5 (±19.1)	0.422
BS lunch 1 (mg/dl)	112.4 (±19.7)	113.5 (±16.3)	0.691
BS dinner 1 (mg/dl)	110.0 (±17.1)	113.6 (±18.0)	0.194
Postprandial 1 (mg/dl)	112.2 (±13.0)	114.6 (±12.1)	0.237
Glycemic control from 2nd week after randomization until delivery			
FBS 2 (mg/dl)	86.2 (±8.6)	86.2 (±8.7)	0.985
BS breakfast 2 (mg/dl)	113.1 (±15.8)	107.4 (±16.9)	0.030
BS lunch 2 (mg/dl)	109.2 (±16.5)	105.8 (±16.1)	0.186
BS dinner 2 (mg/dl)	108.9 (±16.5)	109.5 (±15.4)	0.812
Postprandial 2 (mg/dl)	110.4 (±11.9)	107.6 (±10.0)	0.106
Glycemic control from randomization until delivery			
FBS (mg/dl)	88.3 (±7.7)	88.7 (±6.3)	0.683
Mean FBS < 95 mg/dl	59 (73.8)	63 (78.8)	0.457
Postprandial (mg/dl)	111.3 (±9.1)	111.1 (±9.0)	0.870
Mean postprandial < 120 mg/dl	65 (81.3)	65 (81.3)	1
HbA1c at 36–37 week (%)	4.3 (±0.5)	4.3 (±0.4)	0.414

Data are shown as mean (±SD) or n (%). FBS: fasting blood sugar; BS: blood sugar.

Se consigue un cambio medio de glucemias desde la segunda semana de la randomización hasta el parto similar en ambos grupos de tratamiento, aunque es similar (a simple vista parece que el cambio fue menor en el grupo tratado con metformina, aunque no hay diferencia estadísticamente significativa con el grupo tratado con insulina) (figura 2). La HbA1c fue similar en ambos grupos.

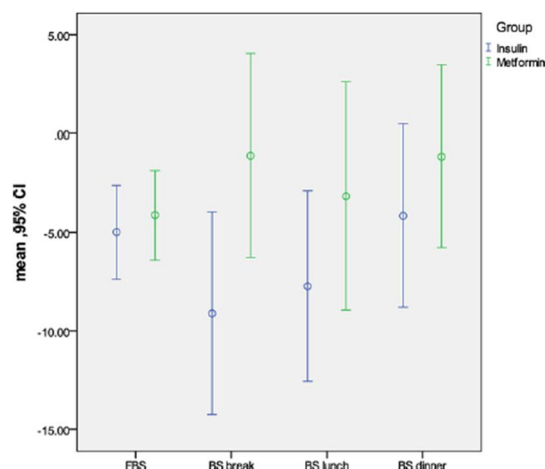


Fig. 2 – The mean changes in blood sugar in second week until delivery related to first week after randomization at specified time of checking.

La media de glucemia basal fue < 95 mg/dl en el 74% y 79% de las mujeres del grupo metformina e insulina respectivamente (p = 0,457). El 81% de las mujeres de cada grupo consiguió niveles de glucemia PP < 120 mg/dl.

Objetivos Secundarios: Variables Maternas y Obstétricas (tabla 3)

El grupo de mujeres tratadas con insulina presentaron una ganancia ponderal superior al grupo tratado con metformina. También presentaron una mayor frecuencia de HTAI aunque no llegó a alcanzar significación estadística.

En el grupo tratado con metformina parece haber una tendencia al aumento de partos pretérmino.

Table 3 – Comparison of obstetric outcomes between two study groups.				
Obstetric outcomes	Metformin (n = 80)	Insulin (n = 80)	P value	Relative risk (95% CI)
Total weight gain (kg)	11.3 (±3.8)	13.7 (±3.1)	<0.001	
Weight gain after entry (kg)	3.3 (±1.4)	4.5 (±1.7)	<0.001	
Gestational age at delivery (week)	37.9 (±1.0)	38.0 (±0.8)	0.466	
Preeclampsia	5 (6.3)	7 (8.8)	0.548	0.7 (0.2–2.2)
PIH	4 (5.0)	11 (13.8)	0.058	0.4 (0.1–1.1)
Abruption	1 (1.3)	1 (1.3)	1	1 (0.1–15.7)
PPROM	1 (1.3)	0	1	NA
Shoulder dystocia	2 (2.5)	4 (5.0)	0.681	0.5 (0.1–2.6)
Overall C/S	34 (42.5)	37 (46.3)	0.633	0.7 (0.2–2.2)
Emergency C/S	25 (31.3)	16 (20.0)	0.102	1.6 (0.9–2.7)
Preterm delivery (<37 week)	9 (11.3)	4 (5.0)	0.148	2.2 (0.7–7.0)

Data are shown as mean (±SD) or n (%). CI: confidence interval; PIH: pregnancy induced hypertension; PPRM: preterm premature rupture of membrane; C/S: cesarean section; NA: not accessible.

Objetivo Primario: Peso Recién Nacido (tabla 4)

El PRN fue inferior en el grupo tratado con metformina (clínicamente poco relevante). Hay mayor proporción de RN macrosómicos en el grupo tratado con insulina pero la diferencia con el grupo tratado con metformina no alcanza significación estadística (considerar que la gestación fue finalizada en la semana 38,5).

Hay un riesgo descrito de Retraso de Crecimiento Intrauterino (CIR) con el tratamiento demasiado intensivo de la glucemia durante el embarazo. En este estudio la proporción de PRN < P₁₀ es baja y similar en ambos grupos de tratamiento.

Table 4 – Comparison of neonatal outcomes between two study groups.				
Neonatal outcomes	Metformin (n = 80)	Insulin (n = 80)	P value	Relative risk (95% CI)
HC (cm)	34.6 (±1.0)	35.1 (±1.5)	0.030	
Arm circumference (cm)	10.9 (±1.1)	11.3 (±1.0)	0.019	
Chest circumference (cm)	33.1 (±1.4)	33.7 (±1.7)	0.011	
Height (cm)	50.4 (±2.0)	51.1 (±2.3)	0.033	
Birth weight (kg)	3.3 (±0.4)	3.4 (±0.4)	0.005	
Birth weight < 10th percentile	3 (3.8)	2 (2.5)	1	1.5 (0.3–8.7)
Birth weight > 90th percentile	14 (17.5)	28 (35.0)	0.012	0.5 (0.3–0.9)
Birth weight ≥ 4000 g	3 (3.8)	8 (10.0)	0.118	0.4 (0.1–1.4)
BMI (kg/m ²)	12.8 (±1.3)	13.2 (±1.3)	0.094	
PH of umbilical artery	7.29 (±0.05)	7.29 (±0.05)	0.962	
5-min Apgar score	10 (8–10)	10 (8–10)	0.645	
Hospitalization days	2 (1–6)	2 (1–4)	0.366	
NICU admission	5 (6.3)	2 (2.5)	0.443	2.5 (0.5–12.5)
Hypoglycemia	3 (3.8)	2 (2.5)	1	1.5 (0.3–8.7)
Hyperbilirubinemia	14 (17.5)	7 (8.8)	0.101	2.0 (0.8–4.7)
Phototherapy	6 (7.5)	3 (3.8)	0.495	1.7 (0.4–6.7)
RDS	5 (6.3)	2 (2.5)	0.443	2.5 (0.5–12.5)
Birth defect	5 (6.3)	3 (3.8)	0.719	1.7 (0.4–6.7)

Data are shown as mean (±SD) or n (%). CI: confidence interval; HC: head circumference; BMI: body mass index; NICU: neonatal intensive care unit; RDS: respiratory distress syndrome.

No se encontró correlación entre los niveles de glucemia basal o PP y los datos de la antropometría neonatal ($r = -0,01-0,07$; $p > 0,3$).

En el análisis univariante la incidencia de GEG correlacionó de forma significativa con antecedentes personales de DG (RR: 2,6, IC: 1,6-4,3, $p = 0,003$) y multiparidad (RR: 1,9, IC: 1,1-3,2, $p = 0,028$). El antecedente de macrosomía previa aumentaba el riesgo de GEG, pero estaba en el límite de la significación (RR: 2,3, IC: 1,0-4,6, $p = 0,078$). Las mujeres con RN GEG, habían tenido una glucemia basal en la Sobrecarga oral de glucosa superior ($108,6 \pm 8,1$ versus $104,9 \pm 9,1$ mg/dl, $p = 0,023$).

En el análisis de Regresión Logística Binaria (incluyendo: DG previa, paridad > 1 , macrosomía previa y glucemia basal en la sobrecarga oral), se encontró que el antecedente de DG previa (RR 3,9, IC 0,2-1,0, $p = 0,052$) y la paridad > 1 (RR 2,4, IC 0,95-5,9, $p = 0,063$) podrían ser factores predictores independientes de GEG.

Objetivos Secundarios: Variables Neonatales (tabla 4)

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento respecto a cualquier otra variable analizada.

Comentar únicamente que hubo mayor nº de malformaciones en el grupo tratado con metformina (que no alcanzó significación estadística) y que difícilmente sería atribuible al fármaco por la edad gestacional en la que se producen las malformaciones congénitas y la edad gestacional de introducción del fármaco de tratamiento y por tanto de potencial exposición intraútero al mismo.

No hubo ninguna muerte perinatal.

Datos adicionales

La dosis media (rango) de metformina utilizada fue de 1500 (1000-2500) mg/d.

Tolerancia Metformina: el 7,5% de las mujeres presentaron efectos secundarios gastrointestinales (náuseas, vómitos y/o diarrea), todas consiguieron tolerar al menos 1000 mg/d y pudieron ser controladas.

Necesidad de añadir Insulina en el grupo tratado con metformina: el 14% de las mujeres del grupo tratado con metformina, sin embargo los resultados de estudio global no se modificaron tras excluir a estas pacientes.

Discusión

Eficacia

Con los resultados de este estudio podemos afirmar que parece que el tratamiento con metformina es al menos tan eficaz como la insulina en términos de glucemias capilares medias, HbA1c y porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos de tratamiento.

Respecto al PRN, aunque los datos antropométricos muestran un menor tamaño de los RN, no consta en los resultados el dato de circunferencia abdominal que es un

dato relevante a la hora de valorar si el crecimiento es armónico o disarmónico (una mayor circunferencia abdominal sugiere crecimiento visceral asociado a hiperinsulinismo intraútero, que es en definitiva lo que queremos evitar con el tratamiento de la DG).

Seguridad

La metformina pasa la barrera placentaria y el hallazgo de un menor tamaño de los RN expuestos a metformina, podría hablar de efectos metabólicos intraútero. Desconocemos si estos efectos tendrán alguna consecuencia a largo plazo en estos futuros adultos.

La gran limitación del estudio (como del resto de estudios similares publicados hasta la fecha) es la falta de información de estos RN expuestos a metformina, a largo plazo, para poder valorar la seguridad de su utilización.

Otros Factores a tener en cuenta en el tratamiento de la DG con Metformina

La ganancia ponderal materna es inferior en el grupo tratado con metformina, lo cual podría considerarse beneficioso en este grupo de pacientes.

Algunas pacientes necesitan tratamiento adicional con Insulina.

Parece que el tratamiento con metformina puede estar asociado con un aumento del riesgo de parto pretérmino (limitado poder estadístico).

Conclusiones de los autores

La metformina es un tratamiento efectivo y seguro como opción terapéutica en las mujeres con DG.

Metformina es comparable a Insulina en términos de control glucémico.

No hay un riesgo diferente en términos de resultados adversos maternos o perinatales entre las mujeres tratadas con metformina o insulina.

Las potenciales ventajas de metformina sobre insulina son: menor ganancia ponderal materna y menor PRN ajustado por edad gestacional.

Se necesitan estudios con mayor número de pacientes y evaluación a largo plazo de los niños expuestos a metformina.

Conclusiones y Comentarios. Este estudio es un paso más hacia el uso de agentes orales en el tratamiento de la DG que cada día está más cercano. Es de vital importancia seguir a largo plazo a estas cohortes de niños con exposición intraútero a agentes orales para evaluar la seguridad de los mismos a largo plazo.