

Conferencias y Simposios

Conferencia Plenaria: Controversias en el uso de metformina en el embarazo y el papel de los triglicéridos en el sobrecrecimiento fetal

Presidenta: Dra. Cristina Faingold

Disertante: Linda Barbour

Profesora de Medicina Materno Fetal y Endocrinología, Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado, Estados Unidos

Las estrategias preventivas en la vida temprana que comienzan en el útero y que reducen el riesgo de obesidad infantil son imprescindibles para detener el ciclo intergeneracional de la diabetes mellitus (DM) y las enfermedades metabólicas, incluidas la obesidad infantil y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD). Los factores metabólicos, así como los fármacos que atraviesan la placenta, pueden crear un entorno intrauterino con profundos efectos sobre el desarrollo prenatal y una mayor susceptibilidad a enfermedades crónicas posteriores.

En la primera parte de esta charla, analizaremos de cerca la metformina, ampliamente utilizada para tratar la DM gestacional (DMG), un agente en el que las concentraciones fetales son más altas que las maternas y se concentra 1000 veces en las mitocondrias fetales y placentarias debido a los transportadores de cationes orgánicos. Revisaremos la multitud de efectos intracelulares de la metformina, incluidos sus efectos anticancerígenos, sus propiedades inhibitorias del crecimiento y la supresión de la respiración mitocondrial. También analizaremos los datos de los ECA *Metformin in Gestation* (MiG) y PCOS que asignaron al azar a mujeres embarazadas a metformina y que encontraron un mayor riesgo de sobrepeso infantil entre los 5 y 10 años^{1,2}. Discutiremos cómo las propiedades de inhibición del crecimiento de la metformina parecen aumentar el riesgo de bebés pequeños para la edad gestacional (*small for gestational age*, SGA), también un factor de riesgo para la obesidad infantil posterior demostrado recientemente en el MiTY RCT en el que se agregó metformina a la insulina para la DM2.

Un factor metabólico, en gran parte no reconocido asociado con el sobrecrecimiento fetal, son los triglicéridos (TG) maternos, que no se reducen con la metformina y se asocian con un tamaño grande para la edad gestacional (*large for gestational age*, LGA) en el MiG RCT. Nuestro trabajo anterior demostró que, en comparación con los embarazos de peso normal (*normal weight*, NW), la obesidad materna se caracteriza por una mayor insulinoresistencia (IR), perfiles de glucosa en 24 horas un 10% más altos y, lo más sorprendente, un 30-40% más de TG en ayunas y TG posprandiales, tanto al inicio como al final del embarazo. De hecho, las mujeres con obesidad tienen tasas altas de LGA y perfiles de glucosa, lípidos e IR similares a los de las mujeres con DMG leve, pero solo la glucosa es el objetivo de las poblaciones diabéticas.

Nuestro grupo demostró que, en la obesidad, los TG predijeron de forma más fuerte e independiente el % de grasa del recién nacido por DXA que la glucosa. De hecho, a las 14-16 semanas de gestación, un TG posprandial de 1 o 2 horas representó el 50% de la variación en el % de grasa³ del recién nacido. Las lipasas placentarias pueden hidrolizar los TG a FFA para uso fetal, pero los fetos tienen una capacidad limitada para la oxidación de AG. La sobrecarga de lípidos temprana antes de la acumulación de grasa subcutánea fetal puede resultar en grasa intrahepática y hemos encontrado que los recién nacidos de madres con obesidad y DMG tienen un 68% más de grasa hepática por RMN en comparación con los hijos de madres del NW⁴. La grasa del recién nacido se asoció con los TG maternos a las 28 semanas y podría servir potencialmente como un primer disparador para el desarrollo de NAFLD. Si los factores metabólicos intrauterinos más allá de la glucosa y si los fármacos que atraviesan

libremente la placenta son capaces de programar futuros riesgos de enfermedades metabólicas infantiles, entonces el seguimiento a largo plazo de la descendencia en ensayos con humanos es fundamental.

Bibliografía

1. Barbour LA, Scifres C, Valent AM, Friedman JE, Buchanan T, Coustan D, Aagaard K, Thornburg KL, Catalano PM, et al. A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2018 Oct;219(4):367.e1-367.e7. PMID: 29959933.
2. Barbour LA, Feig D. Metformin for treatment of gestational diabetes mellitus: progeny, perspective, and a personalized approach. *Diabetes Care* 2019;42:396-99.
3. Barbour LA, Farabi SS, Friedman JE, Hirsch NM, Reece MS, Van Pelt RE, Hernández TL. Postprandial triglycerides predict newborn fat more strongly than glucose in women with obesity in early pregnancy. *Obesity* 2018 Aug;26(8):1347-1356. PMID: 29931812.
4. Brumbaugh D, Tearse P, Cree-Green M, Fenton L, Brown M, Scherzinger A, Reynolds R, Alston M, Hoffman C, Pan Z, Friedman J, Barbour LA. Intrahepatic fat is increased in neonatal offspring of obese women with gestational diabetes. *J Pediatr* 2013;162:930-6.

Palabras clave: metformina; embarazo.

Plenary conference: Controversies in metformin use in pregnancy and the role of triglycerides in fetal overgrowth

President: Dr. Cristina Faingold

Lecturer: Dr. Linda Barbour

MD, MSPH, FACP, Professor of Endocrinology and Maternal-Fetal Medicine University of Colorado School of Medicine

Preemptive, early-life strategies beginning in utero that reduce risk for childhood obesity are imperative to arrest the intergenerational cycle of diabetes and metabolic disease including childhood obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolic factors as well as drugs that cross the placenta can create an intrauterine environment with profound effects on prenatal development and enhanced susceptibility to later chronic disease.

In the first part of this talk we take a close look at metformin, widely used to treat GDM but an agent in which fetal concentrations are higher than maternal and concentrated 1000-fold in fetal and placental mitochondria due to organic cation transporters. We review metformin's multitude of intracellular effects including its anticancer effects, growth inhibitory properties, and suppression of mitochondrial respiration. We also review data from the Metformin in Gestation (MiG) and PCOS RCTs which randomized pregnant women to metformin, and which found an increased risk of childhood overweight at 5-10 years^{1,2}. We will discuss how the growth inhibiting properties of metformin appear to increase the risk for small-for-gestational-age (SGA) infants, also a risk factor for subsequent childhood obesity, demonstrated recently in the MiTY RCT in which metformin was added to insulin for Type 2 diabetes.

A largely unrecognized metabolic factor associated with fetal overgrowth are maternal triglycerides (TG), not lowered by metformin and associated with large-for-gestational age (LGA) in the MiG RCT. Our prior work has shown that compared to normal-weight (NW) pregnancies, maternal obesity is characterized by greater insulin resistance (IR), 10% higher 24-hr glucose profiles, and more strikingly, 30-40% higher fasting TGs and postprandial TGs both early and late pregnancy. In fact, women with obesity have high rates of LGA and similar glucose, lipid and IR profiles to women with mild GDM, yet only glucose is targeted in diabetic populations. Our group showed that in obesity, TG more strongly and independently predicted newborn %fat by DXA than glucose. In fact, at 14-16 wks gestation, a 1- or 2-hr postprandial TG accounted for 50% of the variance in newborn %fat³. TGs can be hydrolyzed by placental lipases to FFA for fetal use, but fetuses have limited capacity for FA oxidation. Early lipid overload prior to fetal subcutaneous fat accretion may result in intrahepatic fat and we have found that newborns from mothers with obesity and GDM have 68% more liver fat by NMR compared to offspring from NW mothers⁴. Newborn fat was associated with maternal TGs at 28 weeks and could potentially serve as a first hit for NAFLD development. If intrauterine metabolic factors beyond glucose and if drugs which freely cross the placenta are capable of programming future risks for childhood metabolic disease, then long-term offspring follow-up in human trials is critical.

Key words: metformin; pregnancy.