

Diabete gestazionale. Si possono usare gli ipoglicemizzanti orali?

L.E. MOORE

Gli ipoglicemizzanti orali in commercio sono generalmente sicuri ed efficaci anche in gravidanza e comportano per il feto rischi di gran lunga inferiori a quelli di un diabete gestazionale non trattato.

Per diabete mellito gestazionale (DMG) si intende una ridotta tolleranza al glucosio che si manifesta o è diagnosticata per la prima volta in corso di gravidanza. Negli Stati Uniti, l'incidenza di DMG è più elevata in donne di origine africana, ispaniche e native americane, ma alcuni studi indicano che lo stato socio-economico è più strettamente correlato al DMG di quanto lo siano razza o etnia (1,2).

Il DMG è presente dall'1% al 14% delle gravidanze e la sua incidenza è in aumento (3,4). Si tratta di gravidanze a rischio per macrosomia, distocia di spalla e ipoglicemia neonatale. Inoltre, vi sono robuste evidenze che il *programming* intrauterino può predisporre i neonati da madre con DMG all'obesità infantile (5,6).

Il *gold standard* terapeutico per il diabete in gravidanza, sia preesistente che gestazionale, prevede la prescrizione di insulina per quelle pazienti non in grado di raggiungere l'euglicemia con dieta e attività fisica. Le controversie sull'utilizzo degli ipoglicemizzanti orali nel DMG sono correlate all'efficacia di questi farmaci in gravidanza, ma soprattutto ai timori sugli effetti non conosciuti sullo sviluppo del feto, in particolare alla luce dello studio HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*), che ha dimostrato che anche un modesto aumento della glicemia materna si associa ad *outcomes* fetali sfavorevoli (7).

In questo articolo si tratterà di gliburide (conosciuta anche come glibenclamide - *N.d.T.*) e metformina, gli ipoglicemizzanti orali più studiati e di più comune impiego.

Da ricordare

- Anche se entrambe passano la placenta, sia gliburide che metformina appaiono sicure nel trattamento del diabete gestazionale.
- Gliburide e metformina sono un'alternativa efficace, pratica e poco costosa all'insulina.

Sicurezza

La sicurezza in gravidanza di qualsiasi farmaco dipende dalla sua capacità di attraversare la placenta e dai suoi effetti sul feto. Molti farmaci di comune impiego in gravidanza (ad esempio, il magnesio) passano la placenta e hanno effetti sul feto, per cui la capacità di un farmaco di attraversare la placenta di per sé non ne preclude automaticamente la prescrizione in donne gravide.

Gliburide è una sulfanilurea di seconda generazione metabolizzata nel fegato. Agisce stimolando il pancreas a secernere più insulina. Pazienti allergici a farmaci contenenti zolfo non dovrebbero assumerla. Gliburide raggiunge il picco plasmatico entro 4 ore. La *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense classifica gliburide nella categoria B relativamente ai rischi per il feto¹. Gli effetti collaterali comprendono nausea, vomito, diarrea e *rash* pruriginoso.

Utilizzando un modello di perfusione placentare mono-cotiledone (da placente umane), Elliott e coll. hanno dimostrato un passaggio transplacentare insignificante di gliburide (8). Sullo stesso modello, Kraemer et al. hanno evidenziato un trasporto attivo di gliburide dalla circolazione fetale a quella materna che

¹ Secondo la FDA, nella categoria B sono compresi farmaci per i quali esistono studi riproduttivi sugli animali che non hanno mostrato un rischio per il feto ma non esistono studi controllati sull'uomo, oppure esistono studi sugli animali che hanno mostrato un effetto dannoso (oltre a un decremento della fertilità) che non è stato confermato con studi controllati in donne nel primo trimestre (in assenza di evidenze di danno nelle fasi avanzate della gravidanza). L'evenienza di danno fetale è remota ma resta possibile (*N.d.T.*).

potrebbe contribuire a proteggere il feto dall'esposizione al farmaco (9).

Langer et al. hanno testato alla nascita cordoni ombelicali comparandoli al siero materno prelevato simultaneamente (10). In nessun neonato sono state rilevate quantità dosabili di gliburide, che invece era presente nel siero materno. Un altro studio, disegnato per analizzare la farmacocinetica di gliburide in gravidanza, ha evidenziato una concentrazione del farmaco nel sangue del cordone ombelicale pari al 70% di quella nel siero materno (11). Ulteriori studi indicano che la concentrazione fetale di gliburide varia dall'1 al 2% di quella materna (12,13).

L'effetto collaterale più comune di gliburide è l'ipoglicemia materna. Langer ha evidenziato che il 20% delle pazienti che assumevano gliburide andava incontro a una glicemia inferiore ai 40 mg/dl, rispetto al 20% di quelle in terapia con insulina (10). Queste differenze percentuali non sono state confermate in altri studi (14,15).

Metformina è una biguanide che agisce riducendo la resistenza periferica all'insulina e la concentrazione plasmatica di trigliceridi e inibendo la gluconeogenesi. Metformina non è metabolizzata nell'organismo ed è eliminata per via renale.

I più frequenti effetti collaterali di metformina sono gastrointestinali: diarrea, nausea e vomito. È possibile ridurli utilizzando le formulazioni a rilascio prolungato (metformina *extended release* o XR) e/o incrementando gradualmente il dosaggio. La FDA classifica metformina in gravidanza nella categoria C di rischio². Metformina raramente causa ipoglicemia. Da notare che molti medici prescrivono il farmaco per indurre l'ovulazione in pazienti non diabetiche affette da sindrome dell'ovaio policistico (*polycystic ovary syndrome*, PCOS).

Alcuni studi hanno dimostrato che metformina passa la placenta in quantità apprezzabili. Almeno uno studio ha evidenziato che le concentrazioni di metformina in campioni di sangue di arteria e vena ombelicali sono simili o addirittura maggiori di quelle materne (16).

Nel *trial Metformin in Gestational Diabetes* (MiG) un gruppo di 363 donne che assumevano metformina è stato confrontato con un altro gruppo di 370 donne in terapia con insulina (17), dimostrando che gli *outcomes* neonatali non differivano in maniera significativa. L'ipoglicemia neonatale è risultata un po' meno frequente nel gruppo metformina e gli autori hanno evidenziato una percentuale tendenziale di parti sponta-

nei pretermine più alta nelle pazienti che assumevano metformina (7.2% *versus* 4.1% nel gruppo insulina).

Glueck et al. hanno seguito per 18 mesi neonati da madri in terapia con metformina per PCOS al momento del concepimento e che hanno continuato ad assumerla per tutta la gestazione (18). Gli Autori non hanno evidenziato anomalie fetali. Confrontando peso e altezza dei bambini – alla nascita e dopo 3, 6, 9, 12 e 18 mesi – con i dati dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) relativi a soggetti nati da madri non diabetiche, essi hanno rilevato che, rispetto ai controlli CDC, i maschi del gruppo metformina erano a 3 mesi più bassi (59.5±4.3 cm *versus* 62.1±2.5 cm, rispettivamente) e quelli pretermine lo erano anche a 12 mesi (76.3±4.1 cm *versus* 77.6±4.3 cm, rispettivamente). Inoltre, il peso dei maschi a termine da madri in terapia con metformina era inferiore a 3, 6 e 12 mesi a quello dei controlli del *database* CDC. Alla nascita le femmine erano più basse dei controlli CDC, erano più basse e con peso inferiore a 3 mesi, ma successivamente peso e altezza risultavano analoghi a quelli dei controlli.

Glueck et al. hanno valutato anche lo sviluppo motorio/sociale utilizzando lo specifico questionario dell'*American Academy of Pediatrics* senza evidenziare ritardi.

In uno studio recente di Rowan et al., i bambini del *trial* MiG sono stati controllati fino a 2 anni di età (19). Una delle ipotesi iniziali era che l'esposizione in utero a metformina fosse associata a una riduzione del grasso centrale (o adiposità addominale) nella prole e, quindi, a una minore insulinoresistenza. Rispetto a un gruppo in terapia soltanto con insulina, gli Autori non hanno evidenziato differenze per grasso centrale, massa grassa totale e percentuale di grasso corporeo. Nei bambini esposti a metformina erano maggiori le circonferenze degli arti superiori e lo spessore delle pliche cutanee bicipitali e sottoscapolari, a dimostrazione di un accumulo di grasso soprattutto sottocutaneo piuttosto che viscerale o in altre sedi.

Quello dello studio MiG TOFU (*Metformin in Gestational Diabetes and the follow up of offspring*) è il più lungo *follow-up* (2 anni) su bambini esposti a metformina (19). Gliburide è utilizzata dal 2000, ma non vi sono studi di *follow-up* di bambini esposti a gliburide in utero. Sembra evidente che nessuno dei due farmaci sia teratogeno, tuttavia restano senza risposta le preoccupazioni sugli effetti metabolici a lungo termine dell'esposizione in utero.

Efficacia

Numerosi studi clinici randomizzati hanno messo a confronto gliburide e insulina valutando le concentra-

² Nella categoria C sono compresi farmaci i cui studi sugli animali hanno rilevato effetti dannosi sul feto (teratogenico, letale o altro) ma per i quali non ci sono studi controllati in donne, oppure non sono disponibili studi né sull'uomo né sull'animale. Tali farmaci dovrebbero essere somministrati solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto (*N.d.T.*).

zioni medie di glucosio a digiuno ed a 2 ore dal pasto. Langer et al. hanno randomizzato le pazienti a ricevere gliburide o insulina (rispettivamente, 201 e 203 soggetti) e non hanno evidenziato differenze nel controllo glicemico e negli *outcomes* perinatali (10). In 8 donne (4%) gliburide è risultata inefficace e si è dovuti passare all'insulina.

Jacobson et al. hanno retrospettivamente confrontato 268 donne in terapia insulinica e 236 che avevano assunto gliburide (20). Si è potuto verificare che, rispetto al gruppo insulina, in un numero maggiore di donne in terapia con gliburide si è ottenuta una condizione di euglicemia. Non si sono dimostrate differenze nel peso alla nascita né nell'incidenza di neonati grandi per l'età gestazionale. Le pazienti in terapia con gliburide mostravano un'incidenza più elevata di preeclampsia e i loro neonati necessitavano più spesso di fototerapia. Le donne del gruppo insulina avevano indici di massa corporea maggiori e i loro neonati avevano maggiori probabilità di essere ricoverati in terapia intensiva.

Il MiG è lo studio più ampio di valutazione della metformina (17,21), con 363 donne randomizzate a metformina e 370 a insulina. In quasi la metà (168 donne, ovvero 46.3%) del gruppo metformina si è reso necessario un supplemento insulinico, mentre 27 donne (7,4%) hanno interrotto l'assunzione del farmaco orale per la comparsa di effetti collaterali di vario genere.

Nel nostro centro uno studio randomizzato di comparazione tra metformina e gliburide ha arruolato 149 pazienti con DMG (22). La percentuale di mancato controllo glicemico nelle donne che assumevano metformina è risultata doppia di quella delle donne in terapia con gliburide. Nelle donne che raggiungevano una condizione di euglicemia con metformina, i livelli glicemici a digiuno e postprandiali erano comunque sovrapponibili a quelli delle donne che assumevano gliburide, al pari degli *outcomes* neonatali.

Il NICE (*United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence*), che elabora le linee guida per il proprio Servizio Sanitario Nazionale, raccomanda l'impiego di metformina prima e durante la gravidanza e avverte che nelle donne con preesistente diabete occorre sospendere, non appena la gravidanza è accertata, tutti gli ipoglicemizzanti orali con la sola eccezione della metformina. Inoltre, le linee guida del NICE (disponibili all'indirizzo www.nice.org.uk/CG063fullguideline) indicano metformina e gliburide come possibili opzioni nel trattamento del DMG.

Attualmente nel nostro centro utilizziamo gliburide come terapia di prima linea per pazienti con DMG e in pazienti selezionate con diabete mellito di tipo 2. Pazienti che al momento del ricovero sono in terapia

con metformina continuano ad assumerla fino a quando persiste un adeguato controllo glicemico.

Utilizziamo metformina anche in aggiunta a insulina e gliburide. Nella nostra esperienza metformina, utilizzata come insulino-sensibilizzante, è in grado di ridurre il dosaggio complessivo di insulina necessario per ottenere euglicemia. Metformina funziona bene anche in pazienti con iperglicemia moderata a digiuno (≤ 115 mg/dL).

Praticità

La terapia con insulina comporta numerose difficoltà pratiche per le gestanti. Occorre imparare ad iniettarsela da sole, a regolarne il dosaggio e, nel caso della somministrazione di insuline di tipo diverso, occorre tenere bene a mente quanta insulina di un determinato tipo ci si deve iniettare e in quale preciso momento della giornata. Nel corso della gravidanza le dosi possono variare più volte. Tutto ciò contrasta con la facilità di assumere semplicemente una pillola da 1 a 3 volte al giorno. La facilità di assunzione si traduce in una maggiore aderenza e in migliori risultati.

Nello studio MiG, una settimana dopo il parto è stato somministrato alle pazienti un questionario per valutare l'accettazione del trattamento (17). Il 76% delle donne in terapia con metformina ha dichiarato che avrebbe scelto lo stesso farmaco in una futura gravidanza, rispetto al 27% delle donne in insulinoterapia. Un numero maggiore di donne del gruppo metformina (59% *versus* 35% del gruppo insulina) ha concordato con l'affermazione che l'assunzione del farmaco era stato l'aspetto più semplice del trattamento del diabete nel corso della gravidanza.

Conclusioni

Attualmente l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) non raccomanda né controindica il ricorso agli antidiabetici orali in gravidanza. La pubblicazione più recente sull'argomento (*Practice Bulletin*) è del settembre 2001 (4). Il comunicato afferma soltanto che sono necessari ulteriori studi.

Gliburide attraversa la placenta. La gran parte degli studi indicano che l'entità di questo passaggio transplacentare è trascurabile, ma almeno uno studio dimostra che le concentrazioni fetali possono essere alte, fino al 70% di quelle sieriche materne. Gliburide è efficace nel mantenere l'euglicemia. Le percentuali di fallimento generalmente si attestano tra il 4 e il 18% (23). Il più comune effetto collaterale è l'ipoglicemia, anche se la sua incidenza è inferiore o sovrapponibile a quella osservata in pazienti in terapia insulinica. Gli

outcomes neonatali sono simili a quelli rilevati per le donne che assumono insulina.

Anche metformina passa la placenta. Il feto è esposto a concentrazioni del farmaco equivalenti o superiori a quelle del siero materno. Alcuni esperti ipotizzano che ciò potrebbe tradursi in un beneficio per il feto in termini di riduzione del peso alla nascita e di limitazione di un *programming* intrauterino orientato verso la comparsa di obesità infantile. I dati della sottopopolazione del *trial* MiG costituita da pazienti in terapia con metformina monitorati per 2 anni non evidenziano differenze nel grasso corporeo tra i soggetti in studio e i bambini nati da donne che assumevano insulina (19).

Nessuno studio ha evidenziato un effetto teratogenico di metformina. Il farmaco ha un'alta percentuale

di insuccesso quando utilizzato in monoterapia per controllare il DMG. Più efficace appare l'impiego di metformina come insulino-sensibilizzante in combinazione con insulina o gliburide.

In conclusione, gli antidiabetici orali, in particolare metformina e gliburide, possono essere utilizzati nel trattamento del DMG perché sicure, efficaci, pratiche e non costose.

Reprinted with the permission of Contemporary OB/GYN, Vol. 57 n. 2/2012; pp. 28-32 is a copyrighted publication of Advanstar Communications Inc. All rights reserved

(Traduzione di Alessandro Maturò, "Sapienza" Università di Roma)

Bibliografia

- Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D. Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol.* 1992;135(9):965-973.
- Link CL, McKinlay JB. Disparities in the prevalence of diabetes: is it race/ethnicity or socioeconomic status? Results from the Boston Area Community Health (BACH) survey. *Ethn Dis.* 2009;19(3):288-292.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006;29(Suppl 1):S43-S48.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). *Gestational diabetes.* *Obstet Gynecol.* 2001;98(3):525-538.
- Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics.* 2003;111(3):e221-e226.
- Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2287-2292.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
- Elliott DB, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(4 Pt 1):807-812.
- Kraemer J, Klein J, Lubetsky A, Koren G. Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: implications of fetal safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):270-274.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1134-1138.
- Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(6):607-614.
- Nanovskaya TN, Nekhayeva I, Hankins GD, Ahmed MS. Effect of human serum albumin on transplacental transfer of glyburide. *Biochem Pharmacol.* 2006;72(5):632-639.
- Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):303-313.
- Ognyemi D, Jesse M, Davidson M. Comparison of glyburide versus insulin in management of gestational diabetes mellitus. *Endrocr Pract.* 2007;13(4):427-428.
- Anjalakshi C, Balaji V, Balaji MS, Seshiah V. A prospective study comparing insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(3):474-475.
- Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1575-1578.
- Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2003-2015.
- Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftsring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1323-1330.
- Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, Battin M, Woules T, Hague WM. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2279-2284.
- Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):118-124.
- Rowan JA. A trial in progress: gestational diabetes. Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial). *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl 2):S214-S219.
- Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):55-59.
- Moore TR. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. A critical appraisal. *Diabetes Care.* 2007;30(Suppl 2):S209-S213.