

GLI IPOGLICEMIZZANTI ORALI IN GRAVIDANZA: UN INTERESSE RINNOVATO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Sono state recentemente pubblicate su riviste di grande prestigio, come il *British Medical Journal* (1) e il *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2), due revisioni della letteratura con meta-analisi sulla questione, ampiamente dibattuta negli ultimi anni, dell'uso degli anti-diabetici orali in gravidanza.

Da sempre l'insulina è stata considerata l'unica opzione terapeutica possibile in gravidanza, allorché un intervento basato sulla sola modificazione dello stile di vita non risulti sufficiente per raggiungere e mantenere gli stretti obiettivi terapeutici raccomandati per l'ottimizzazione dell'*outcome* materno-fetale. Da più parti, però, è stata periodicamente riproposta l'opzione degli anti-diabetici orali, che presenterebbero evidenti vantaggi di praticità d'uso e di migliore accettazione da parte delle pazienti. Mentre la scelta, ovviamente, non si pone per le gestanti con Diabete di tipo 1, in cui non c'è alternativa alla terapia insulinica, per il Diabete Gestazionale (GDM) o il Diabete pre-gestazionale di tipo 2, l'uso di farmaci ipoglicemizzanti orali tradizionalmente non ha trovato indicazione, quanto meno a livello ufficiale. I punti critici riguardano il passaggio trans-placentare (accertato per metformina, controverso ma ultimamente confermato per glibenclamide), gli effetti sul controllo glicemico materno, le possibili conseguenze perinatali, immediate e a distanza.

La situazione si è però modificata negli ultimi anni, grazie a una serie di **studi** che hanno portato dati **a favore sia della sicurezza, che dell'efficacia clinica in gravidanza di farmaci in precedenza esclusi**. Sulla **glibenclamide** il primo studio clinico randomizzato di rilievo è stato pubblicato nel 2000 sul *New England Journal of Medicine* (3), al quale hanno fatto seguito numerosi lavori osservazionali e sperimentali (4), tutti sostanzialmente positivi in termini di efficacia clinica, anche se con qualche riserva sugli effetti collaterali. Nel 2008, ancora sul *NEJM*, con la pubblicazione dello studio "MIG" (*Metformin in Gestational Diabetes*), venivano riportati ottimi risultati sull'uso di **metformina**, paragonabili a quelli ottenuti con insulina, ma con minore frequenza di ipoglicemia (5), risultato confermato in studi successivi (6).

Mentre in Italia persiste un atteggiamento di chiusura (l'edizione 2014 degli "Standard di Cura" AMD-SID riporta, infatti, che "Gli anti-diabetici orali non sono attualmente raccomandati in gravidanza, in quanto non sono disponibili dati sufficienti sulla loro sicurezza sul feto") (7), a livello internazionale la posizione tradizionale è in corso di rivalutazione sulla base dei risultati positivi ottenuti, tanto che alcune autorevoli Linee-Guida hanno parzialmente "aperto" alla terapia orale, determinando una situazione eterogenea in diversi Paesi:

- USA: gli "Standard" 2015 della *American Diabetes Association* (8) sottolineano efficacia e sicurezza a breve termine della glibenclamide e della metformina, ambedue inserite nella categoria "B" della classificazione FDA sulla sicurezza dei farmaci in gravidanza ("Studi su animali dimostrano che non ci sono rischi per il feto, ma non ci sono studi controllati nell'uomo, o gli studi su animali hanno dimostrato un rischio per il feto, ma studi ben controllati nell'uomo non lo hanno confermato"). Il documento sottolinea, tuttavia, il passaggio trans-placentare di ambedue gli agenti e la carenza di dati disponibili sulla loro sicurezza a lungo termine. Simile anche la posizione delle più recenti Linee Guida dell'*Endocrine Society* (9).
- Canada: una posizione di disponibilità verso glibenclamide e metformina come possibili alternative alla terapia insulinica, comunque considerata come prima scelta, è stata assunta nel 2013 dalle Linee Guida Canadesi (10). I due anti-diabetici orali vengono quindi ammessi per le gestanti poco "aderenti" o che rifiutano l'insulina, sempre però come prescrizione "off label", da discutere preventivamente con la paziente.
- Francia: simile all'attuale posizione italiana è quella adottata dalla *Société Francophone du Diabète*, nel cui documento di consenso del 2010 (11) i dati pubblicati su glibenclamide e metformina non sono considerati sufficienti per raccomandarne l'uso in gravidanza. Questo documento è inoltre l'unico a prendere in considerazione altri farmaci non insulinici, come acarbose e rosiglitazone, comunque non raccomandati.



Matteo Bonomo (matteo.bonomo@ospedaleniguarda.it)
SSD Diabetologia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

A cura di:
Renato Cozzi

- UK: decisamente positiva verso la metformina è la recentissima pubblicazione del *National Institute for Health and Care Excellence* (12), che modifica sensibilmente quanto scritto nelle edizioni precedenti. Si raccomanda, infatti, di iniziare la terapia farmacologica, quando necessario, con metformina, proponendo l'insulina solo in caso di controindicazioni al farmaco o di impossibilità a raggiungere gli obiettivi metabolici. L'indicazione a iniziare direttamente insulina (associata o meno a metformina) è invece riservata ai soli casi con glicemia a digiuno > 7 mM/L o compresa fra 6.0 e 6.9 mM/L in presenza di macrosomia o polidramnios. Nel GDM è inoltre accettata anche la glibenclamide (a differenza che per il diabete 2 pre-gestazionale), per le gestanti non compensate con sola metformina che rifiutano la terapia insulinica o che non tollerano la metformina.

Queste premesse vanno tenute presenti nella valutazione delle due meta-analisi citate all'inizio, limitate al solo GDM, che al momento rappresentano la sintesi più completa dello stato delle conoscenze sull'argomento. È significativo, a questo proposito, che, seppure condotti con metodologia in parte differente, ambedue gli studi, basati su pubblicazioni sostanzialmente coincidenti, giungano a conclusioni quasi del tutto sovrapponibili.

Il lavoro spagnolo (1) ha preso in esame 15 studi clinici randomizzati pubblicati fra il 2000 e il 2013. Il confronto è stato effettuato sia fra glibenclamide e metformina, considerati separatamente, e insulina, sia direttamente fra i due ipoglicemizzanti orali. Si sono rilevate differenze significative fra glibenclamide e insulina (sempre a favore di quest'ultima) per quanto riguarda peso alla nascita, incidenza di macrosomia e di ipoglicemia neonatale. Confrontando metformina e insulina, con la prima si avevano i risultati migliori per aumento ponderale materno e ipoglicemia neonatale, mentre si registrava una minore età gestazionale al parto e un maggior rischio di nascite pre-termine. Infine, nel confronto fra i due farmaci orali, la metformina si caratterizzava per risultati significativamente migliori su tutti gli *outcome* primari (aumento ponderale materno, peso alla nascita, macrosomia e *large for gestational age*), anche se si rilevava una più elevata frequenza di fallimenti terapeutici, con necessità di ricorso all'insulina.

Jiang e coll (2), su 18 studi complessivamente considerati, confermano la mancanza di differenze significative nel grado di controllo glicemico ottenuto con i tre diversi tipi di trattamento, così come molto simili a quelli di Balsells sono i risultati riguardanti gli esiti della gravidanza: a questo proposito si conferma il minor aumento ponderale materno con metformina, rispetto a insulina, mentre non vi è differenza fra questi due farmaci riguardo ai dati di crescita fetale. Senz'altro inferiori, anche con questo approccio statistico, i risultati della glibenclamide, nei confronti sia di insulina, sia di metformina.

Riassumendo, emerge quindi da queste due revisioni un'evidente superiorità della metformina, netta nei confronti di glibenclamide, più sfumata verso l'insulina (rispetto alla quale risulta però una maggiore frequenza di prematurità). Decisamente negativi, in ambedue i confronti, i risultati ottenuti dalla glibenclamide, che su questa base non sembra più ragionevolmente proponibile come scelta terapeutica.

Questo orientamento viene confermato anche dall'unico studio randomizzato controllato sull'argomento, pubblicato nel 2015, quindi non inserito nelle due meta-analisi appena discusse. Lo studio (13) ha anch'esso confrontato l'uso di metformina e di glibenclamide in gravidanze con GDM, con risultati chiaramente favorevoli alla metformina, sia sul versante materno sia su quello fetale/neonatale.

In conclusione, la discussione sull'uso degli ipoglicemizzanti orali in gravidanza pare ancora non risolta, ma probabilmente vicina a un punto di svolta. Al di là delle discussioni teoriche, questi farmaci sono ormai largamente utilizzati in alcuni Paesi: negli USA il 75% delle donne con GDM trattate farmacologicamente usa oggi glibenclamide; altrove la "International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)" nel 2010 ne stimava la frequenza al 35%, al di fuori degli USA. In Italia mancano statistiche attendibili: malgrado la negatività delle posizioni ufficiali, l'uso "off label" di ipoglicemizzanti orali, in particolare metformina, è certamente non trascurabile, soprattutto in ambito ginecologico.

È probabile che, nei prossimi anni, l'attenzione si rivolga prevalentemente sulla metformina o, comunque, su altri farmaci insulino-sensibilizzanti: oltre al minor rischio di ipoglicemia materna, sarebbe infatti contraddittorio puntare su secretagoghi con probabile passaggio trans-placentare, proprio in una situazione dove le principali complicazioni possono derivare da uno stato di iperinsulinizzazione fetale.

La metformina sembrerebbe addirittura presentarsi come il farmaco di scelta, sola o in associazione con insulina. Le evidenze disponibili sugli *outcome* perinatali e l'assenza di eventuali rischi di malformazioni legati al passaggio placentare (il GDM è una patologia della seconda metà della gravidanza, a embriogenesi ampiamente conclusa) potrebbero dunque fare riconsiderare le indicazioni di questo farmaco anche nei Paesi (fra i quali il nostro) dove è stato finora escluso. La disponibilità di un'opzione alternativa alla terapia insulinica multi-iniettiva, cioè un trattamento per os efficace e sicuro, renderebbe meglio accettata in non pochi casi la terapia farmacologica del GDM, contribuendo a superare una certa "inerzia terapeutica" che a volte ritarda il raggiungimento degli obiettivi metabolici, contribuendo al persistere di *outcome* non ottimali della gravidanza. Il limite principale alla liberalizzazione dell'uso della metformina nel GDM è l'incertezza sulle conseguenze a lungo termine sulla prole: la prossima pubblicazione dei dati di *follow-up* a 5 anni dello studio "MIG TOFU" (*Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up*) potrebbe dare un contributo importante alla definizione di un atteggiamento condiviso sulla questione.

Bibliografia

1. Balsells M, Garcia-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* [2015, 350: h102](#).
2. Jiang YF, Chen XY, Ding T, et al. Comparative efficacy and safety of OAD in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* [2015, 100: 2071-80](#).
3. Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. Comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* [2000, 343: 1134-8](#).
4. Holt RI, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. *Diabet Med* [2014, 31: 282-91](#).
5. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* [2008, 358: 2003-15](#).
6. Singh KP, Rahimpanah F, Barclay M. Metformin for the management of gestational diabetes mellitus - A literature review. *Aust N Z J Obstetr Gynaecol* [2015, DOI: 10.1111/ajo.12311](#).
7. AMD-SID - Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2014](#).
8. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* [2015, 38 \(suppl 1\): S77-9](#).
9. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 4227-49](#).
10. Thompson D, Berger H, Feig D, et al. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* [2013, 37 \(suppl 1\): S168-83](#).
11. Jacqueminet S, Jannot-Lamotte MF. Therapeutic management of gestational diabetes. *Diabetes Metab* [2010, 36: 658-71](#).
12. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE guideline Published: [25 February 2015](#).
13. George A, Mathews JE, Sam D, et al. Comparison of neonatal outcomes in women with gestational diabetes with moderate hyperglycaemia on metformin or glibenclamide--a randomised controlled trial. *Aust NZ J Obstetr Gynaecol* [2015, 55: 47-52](#).
14. Colatrella A. Diabete gestazionale. [Endowiki](#).