

Opinioni a confronto

A cura di Luigi Laviola

Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche D.E.T.O., Università degli Studi "Aldo Moro", Bari

Terapia con metformina nel diabete gestazionale?

Partecipanti

Annunziata Lapolla

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova

Domenico Mannino

UOC Diabetologia ed Endocrinologia, A.O. Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

Il contesto

«») **Annunziata Lapolla, Domenico Mannino:** conoscere i benefici e i potenziali rischi (per la madre e per il nato) dei farmaci da utilizzare in gravidanza è di notevole importanza per la cura delle donne affette da diabete gestazionale (GDM). Il GDM, condizione di intolleranza ai carboidrati ad esordio in corso di gravidanza (1), ha una frequenza che varia dall'1,5 al 14%, a seconda delle popolazioni valutate (2) e ha subito in questi ultimi anni un notevole incremento della frequenza non solo nelle popolazioni dei paesi ad elevato sviluppo economico, ma anche in quelle dei paesi in via di sviluppo e in quelle immigrate (2-4). Tale incremento rispecchia l'aumento della frequenza del diabete tipo 2 (DMT2) con cui condivide l'eziopatogenesi (5). Se non tempestivamente diagnosticato e adeguatamente trattato, il GDM si accompagna a una serie di complicanze materne (ipertensione, taglio cesareo, sviluppo di DMT2 dopo il parto) e fetali (macrosomia, asfissia neonatale, ipoglicemia, iperbilirubinemia, ipocalcemia, alterazioni della tolleranza ai carboidrati in età adolescenziale e adulta) (Tabella 1) (1, 5). Anche se sono stati sollevati alcuni dubbi sul costo-efficacia del suo trattamento (6), studi clinici recenti hanno comunque evidenziato come il trattamento intensivo del GDM determina *outcomes* materni e fetali simili a quelli delle donne gravide non diabetiche (7-9). Infatti, uno studio di coorte condotto negli Stati Uniti ha rilevato un'incidenza due, tre volte maggiore di complicanze metaboliche e macrosomia nel gruppo GDM non trattato rispetto a quello trattato con dieta e/o insulina (7). Lo studio australiano ACHOIS, trial multicentrico che ha comparato gli effetti di due diverse modalità di un trattamento in circa 1000 donne con GDM, ha mostrato che il trattamento intensivo causa una riduzione significativa degli *outcomes* avversi (8). Landon e coll. in una popolazione con *mild* GDM (glicemia a digiuno <95 mg/dL e una o più glicemie dopo OGTT (*oral glucose tolerance test*) 100 g di glucosio diagnostiche per GDM) hanno dimostrato che un intervento intensivo si associa a una minore incidenza di macrosomia, distocia di spalla, taglio cesareo e disturbi ipertensivi (9).

Le Società Scientifiche nazionali e internazionali che si interessano di diabete in gravidanza hanno enfatizzato ed enfatizzano l'importanza del buon controllo glicemico nel GDM per ridurre le complicanze materne e fetali ad esso collegate e raccomandano di iniziare la terapia insulinica quando l'approccio dietetico non è in grado di assicurare la

Tabella 1 **Complicanze del diabete gestazionale in gravidanza e dopo il parto per la madre e il bambino**

Complicanze materne	Complicanze fetali
In gravidanza	In gravidanza
Parto cesareo	Macrosomia
Iperensione	Asfissia neonatale
Preeclampsia	Ipoglicemia
	Ipercalcemia
	Iperbilirubinemia
Dopo la gravidanza	In infanzia/adolescenza
Diabete tipo 2	Alterazioni della tolleranza glucidica
Sindrome metabolica	Obesità
Malattie cardiovascolari	Malattie cardiovascolari

normoglicemia. Tale terapia è ritenuta sicura poiché l'insulina non è in grado di attraversare la placenta (10, 11). Recentemente la disponibilità di studi clinici randomizzati e di meta-analisi sull'utilizzo dei farmaci antidiabetici orali nel trattamento del GDM, in particolare glibenclamide e metformina, ha acceso un dibattito sulla sicurezza e sui possibili benefici del loro impiego. In effetti l'uso degli ipoglicemizzanti orali potrebbe essere vantaggioso nel GDM perché si tratta di farmaci dal costo limitato che, diversamente dall'insulina, non richiedono interventi di educazione e addestramento intensivi per la loro somministrazione e che utilizzano la via di assunzione orale, molto gradita alle pazienti (e questo aumenta l'adesione alla terapia). In questo contesto le linee guida dell'ADA (*American Diabetes Association*) raccomandano l'uso della metformina in gravidanza in trial controllati che devono includere valutazioni a lungo termine sullo sviluppo e sul metabolismo dei nati da madri trattate. Gli Standard Italiani per la Cura del Diabete

sconsigliano invece l'impiego della metformina in gravidanza. D'altra parte le linee guida dell'IDF (*International Diabetes Federation*) consentono l'utilizzo della metformina quando per motivi economici non si ha la possibilità di usare l'insulina e le linee guida della NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) permettono l'impiego dei farmaci ipoglicemizzanti orali, in particolare della glibenclamide e della metformina (10-13).

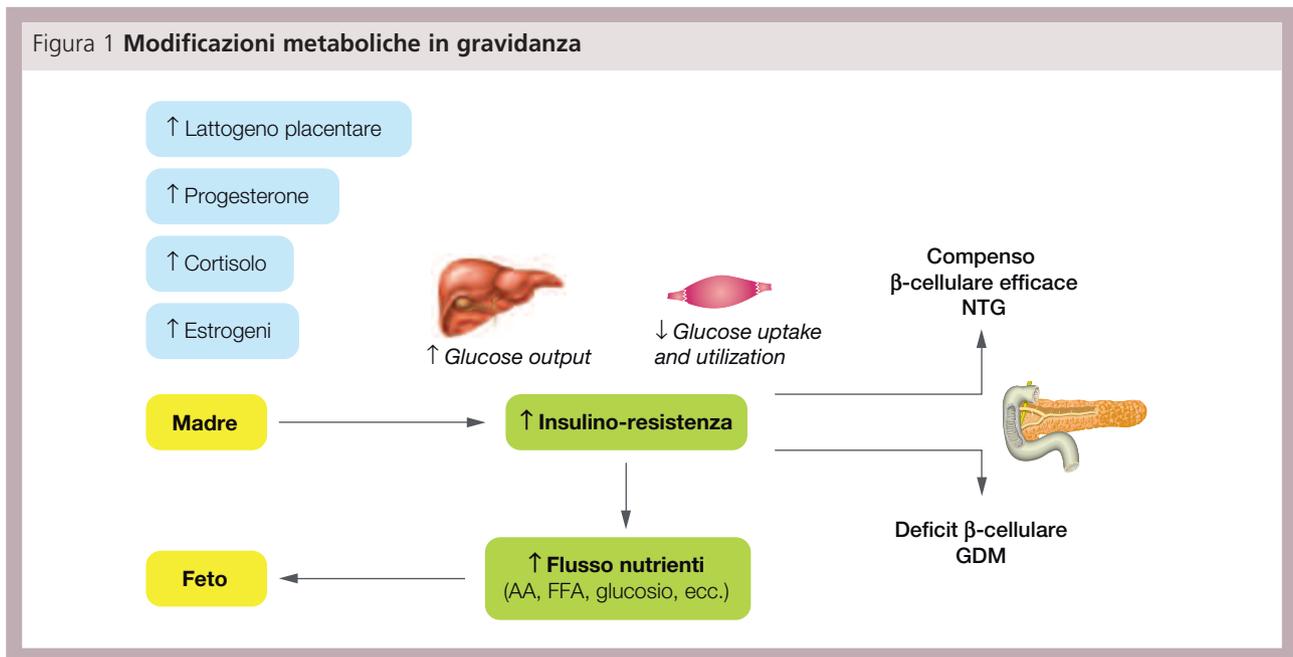
Non vi è quindi attualmente un consenso unanime sulla sicurezza ed efficacia dei diversi trattamenti orali da utilizzare nel GDM.

1) Quali sono i presupposti fisiopatologici per l'utilizzo della metformina nel GDM?

🔊 **Annunziata Lapolla:** la gravidanza fisiologica è caratterizzata da una progressiva insulino-resistenza (più marcata a livello del muscolo scheletrico) che serve a garantire un corretto apporto di glucosio al feto. La riduzione dell'utilizzo di glucosio insulino-mediato, conseguenza dell'aumento della resistenza insulinica, determina da parte della madre l'utilizzo dei lipidi per il proprio metabolismo energetico; i carboidrati, invece, vengono utilizzati dal feto (14, 15). Studi che hanno usato il *clamp* euglicemico-iperinsulinemico nel terzo trimestre di gravidanza hanno evidenziato una riduzione della sensibilità insulinica del 56% in donne normopeso e del 47% in donne obese (15). Nelle donne normali in gravidanza la diminuzione della sensibilità insulinica si accompagna a un incremento della risposta β -cellulare e perciò l'intolleranza ai carboidrati si sviluppa quando la secrezione insulinica non è più in grado di compensare l'insulino-resistenza periferica (16).

Il GDM è caratterizzato da una più marcata insulino-resistenza che si manifesta già nelle prime settimane di gravidanza (Figura 1) (16, 17). Un recente studio condotto da Lapolla et al. (17) su un'ampia casistica di donne in gravidanza sottoposte a OGTT alla 16^a-20^a settimana e alla 26^a-30^a settimana, utilizzando quali indici di sensibilità insulinica in condizioni basali il QUICKI e dopo carico orale di glucosio l'OGIS, ha dimostrato che già nelle prime fasi della gravidanza la sensibilità insulinica è ridotta nelle donne che svilupperanno GDM e che la disfunzione β -cellulare si evidenzia solo quando si manifesta il GDM ed è espressione dell'inadeguato adattamento alla progressiva insulino-resistenza indotta dalla gravidanza.

Sia il GDM sia il DMT2 sono caratterizzati da una insulino-resistenza legata ad alterazioni post-recettoriali, in particolare a modificazioni del trasporto del glucosio (GLT4) e del suo metabolismo intracellulare (18). Allo stesso modo anche nel GDM, come nel DMT2, l'entità dell'insulino-resistenza è influenzata dall'obesità: nelle donne obese, infatti, il GDM è 1,4-20 volte più frequente rispetto alle donne normopeso (19).

Figura 1 **Modificazioni metaboliche in gravidanza**

NTG: normale tolleranza glucidica; FFA: free fatty acids; AA: aminoacidi

Nella gravidanza normale la secrezione insulinica aumenta durante il primo trimestre, raggiunge il livello massimo nel terzo trimestre e si normalizza dopo il parto (14, 15). Studi condotti utilizzando il *clamp* euglicemico-iperinsulinemico hanno evidenziato nelle gravide con GDM, rispetto ai controlli sani, un difetto della capacità β -cellulare di compensare l'insulino-resistenza di circa il 40% in gravidanza e del 50% dopo la gravidanza (16). Inoltre, nelle donne con GDM la ridotta utilizzazione insulino-mediata del glucosio e la perdita della prima fase della secrezione insulinica sono responsabili del picco iperglicemico post-prandiale tipico di tale patologia (20).

Sebbene i meccanismi responsabili delle alterazioni della secrezione e azione insulinica non siano del tutto chiari, un contributo importante è dato dalla produzione, da parte dell'unità feto-placentare, di ormoni, quali gli estrogeni, il progesterone, il cortisolo, il lattogeno placentare e la prolattina, che agiscono incrementando la resistenza insulinica (21).

La metformina aumenta l'azione dell'insulina favorendo l'*uptake* di glucosio nel fegato e in periferia e sopprimendo l'*output* epatico di glucosio. Essa agisce solo se vi è ancora una secrezione insulinica, non stimola direttamente la secrezione e il rilascio di insulina dal pancreas e non determina perciò ipoglicemia.

Il profilo farmacocinetico della metformina è assimilabile a un modello a due compartimenti. Dopo la somministrazione orale viene assorbita nel tratto gastrointestinale, soprattutto a livello del piccolo intestino, in modo lento e incompleto; parte della dose somministrata va incontro a una sorta di *clearance* presistemica e si accumula nella parete intestinale, raggiungendo una concentrazione pari a 10–100 volte quella plasmatica. L'assorbimento del farmaco si completa in circa 6 ore; il cibo può rallentare la velocità e la quantità di metformina assorbita. La biodisponibilità è di circa il 50–60%, con un picco plasmatico dopo 2–4 ore (metformina a rapido assorbimento) e 4–8 ore (metformina a lento rilascio), pari a 1,5–2,0 mg/dL (riferito a una dose assunta di 850 mg). La metformina si distribuisce rapidamente nei tessuti dell'organismo, nelle ghiandole salivari, nel fegato, nei reni (concentrazione pari a 2 volte quella plasmatica) e nel muscolo cardiaco e scheletrico (concentrazioni superiori a quelle plasmatiche). È possibile che in qualche misura venga metabolizzata ma tuttora non sono stati identificati derivati coniugati o metaboliti. Ha una emivita di 4–8 ore, correlata alla *clearance* della creatinina e che aumenta in caso di insufficienza renale; il 5% circa della frazione assorbita viene eliminata più lentamente, dopo 9–19 ore. La metformina viene escreta con le urine tramite filtrazione renale e secrezione tubulare, la seconda attraverso un trasportatore organico cationico (OCT2) (22); dopo somministrazione endovenosa (ev) la maggior parte della dose viene eliminata in 8 ore. La *clearance* renale della metformina aumenta significativamente a partire dalla metà della gravidan-

za (723 vs 243 mL/min, $p < 0,01$) e ancor più nell'ultima parte (625 vs 130 mL/min, $p < 0,01$) rispetto al post-partum (477 vs 132 mL/min). Questi dati indicano che la farmacocinetica della metformina è soggetta a variazioni causate dal cambiamento della capacità di filtrazione renale e dal trasporto tubulare durante la gravidanza e può essere approssimativamente stimata attraverso la determinazione della *clearance* della creatina. Inoltre, in gravidanza il trasportatore OCT2 viene inibito dagli estrogeni e, considerando che in gravidanza si ha un aumento della filtrazione renale, l'effetto netto dovrebbe essere quello di una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di metformina in gravidanza (23). Comunque, studi di cinetica del farmaco suggeriscono che in fase avanzata di gravidanza la farmacocinetica della metformina è simile a quella delle donne non gravide (24). Dati recenti hanno inoltre evidenziato che l'OCT2 è espresso a livello placentare e nell'intima delle vene feto-placentari e il suo ruolo a livello placentare non è comunque ancora definito (25).

Al momento del parto il feto è esposto a concentrazioni di metformina variabili da molto basse (< 5 ng/mL) ad alte (1263 ng/mL) in relazione alla concentrazione materna del farmaco. L'esposizione del neonato alla metformina durante l'allattamento è bassa, la dose assunta dal neonato attraverso il latte materno è di circa 0,13–0,28 mg, pari a meno dello 0,5% della dose materna aggiustata per il peso (rapportato a una dose media di 1700 mg, 2 cpr da 850 mg/die) (26).

Considerando che la gravidanza è caratterizzata da uno stato di insulino-resistenza, che nel GDM è più marcato e si associa a un deficit di secrezione della β -cellula, l'utilizzo della metformina nelle gravide con GDM ha un presupposto fisiologico poiché essa migliora l'insulino-sensibilità, soprattutto a livello epatico e muscolare, diminuisce la gluconeogenesi epatica, aumenta l'*uptake* periferico del glucosio e stimola il rilascio di *glucagon-like peptide* (GLP)-1. Inoltre, riducendo l'insulino-resistenza e non agendo direttamente sulle β -cellule del pancreas la metformina preserva la funzione β -cellulare. La diminuzione dell'incremento ponderale e il basso rischio di ipoglicemie sono poi altri effetti positivi del suo utilizzo da considerare. Inoltre, la metformina potrebbe determinare una riduzione dell'iperinsulinemia fetale e dell'adiposità neonatale e, a lungo termine, dell'obesità e del diabete in età adolescenziale e adulta (Tabella 2).

In questo contesto in uno studio osservazionale prospettico, eseguito in donne affette da sindrome dell'ovaio policistico, valutate al basale prima dell'inizio della terapia con metformina, al pre-concepimento e in corso di gravidanza, è stato studiato l'effetto della metformina sulla secrezione insulinica, sulla resistenza insulinica, sull'andamento del peso e sulla frequenza di insorgenza di GDM. I risultati dello studio hanno evidenziato in tali donne una riduzione media percentuale dell'HOMA IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*) del 46% al pre-concepimento rispetto al basale; l'HOMA IR poi non è aumentato in corso di gravidanza. L'HOMA IS (*homeostasis model assessment of insulin secretion*) si è ridotto del 45% al pre-concepimento rispetto al basale, è rimasto invariato nel primo trimestre ed è aumentato del 24% nel secondo trimestre e del 109% nel terzo

Tabella 2 **Metformina nel diabete gestazionale: vantaggi e svantaggi**

Effetti positivi	Effetti negativi
Aumento <i>uptake</i> epatico e periferico del glucosio	Passaggio transplacentare
Riduzione <i>output</i> epatico del glucosio	Elevata concentrazione nell'arteria e vena ombelicale
Aumento insulino-sensibilità	
Vantaggi	Svantaggi
Basso costo	Nausea/vomito
Non necessita di autocontrollo glicemico intensivo	Diarrea
Non necessita di programma educativo per la somministrazione	Effetti a lungo termine sul feto?
Basso rischio ipoglicemie	

trimestre. L'incremento medio di peso nel corso di gravidanza è stato di 3,5 kg; la frequenza di GDM è risultata del 7%, pari a quella della popolazione normale. La metformina, quindi, in donne con insulino-resistenza in gravidanza riduce la resistenza insulinica e aumenta la secrezione dell'ormone, soprattutto nel terzo trimestre; la diminuzione della secrezione insulinica osservata al concepimento e nel primo trimestre di gravidanza può essere considerata un meccanismo di ristoro della capacità secernente del pancreas. Infine, la sua azione di riduzione dell'incremento di peso materno, in assenza di effetti negativi sulla crescita fetale, contribuisce a diminuire la resistenza insulinica (27).

2) Quali evidenze dei trial clinici sono disponibili circa l'impiego della metformina nel GDM?

📢 **Annunziata Lapolla:** le informazioni più significative sull'effetto della metformina nel trattamento del GDM possono essere ricavate dagli studi randomizzati controllati.

Il trial *Metformin in Gestational Diabetes* (MiG) (28), studio randomizzato controllato condotto in Australia e Nuova Zelanda, ha comparato l'effetto della metformina (dose massima giornaliera 2500 mg) con quello dell'insulina in 750 donne affette da GDM con glicemia a digiuno maggiore di 97 mg/dL e/o post-prandiale maggiore di 121 mg/dL (Tabella 3). I livelli medi di glicemia a digiuno e post-prandiale, non differenti nei due gruppi nelle due settimane precedenti il parto, sono risultati più bassi nel gruppo trattato con metformina rispetto a quello trattato con insulina (112 mg/dL vs 115 mg/dL, $p < 0,01$). La frequenza di *outcome* primario composito negativo (ipoglicemia neonatale, sindrome da distress respiratorio, necessità di fototerapia, trauma alla nascita, Apgar a 5 min < 7 , prematurità) non è stata differente tra i due gruppi (32% in ciascuno), così come quella della maggior parte degli *outcomes* secondari negativi (bimbi *large for gestational age* (LGA), elevati livelli di insulina del cordone ombelicale, spessore dell'adipe sottocutaneo) e la frequenza di malformazioni congenite. La frequenza di parto pretermine (< 37 settimane di gestazione) è risultata maggiore nel gruppo trattato con metformina (12%) rispetto a quello trattato con insulina (8%) ($p=0,04$), mentre l'ipoglicemia neonatale (livelli di glicemia inferiori a 28 mg/dL) è stata più frequente nel gruppo trattato con insulina (8 vs 3%) ($p=0,008$). Un numero maggiore di donne trattate con metformina ha espresso soddisfazione per il trattamento assegnato (77 vs 27%, $p < 0,001$). Il 46% delle donne del gruppo metformina ha richiesto l'aggiunta di insulina per il raggiungimento del *goal* glicemico.

Un trial randomizzato controllato di minori dimensioni ha valutato l'effetto della metformina in 63 donne con GDM (29). Nessuna differenza è emersa nella frequenza di taglio cesareo, di preeclampsia e di ipoglicemia neonatale nel gruppo trattato con metformina (32 donne) rispetto a quello trattato con insulina (31 donne). Nessuna delle pazienti in terapia con metformina ha richiesto l'aggiunta di insulina per conseguire l'obiettivo glicemico stabilito.

Moore et al. hanno randomizzato 149 donne con GDM, di cui 75 trattate con metformina e 74 con glibenclamide (30). Il 12% delle donne trattate con glibenclamide e il 26% di quelle trattate con metformina hanno richiesto una

Tabella 3 **Studio MiG. Outcomes della gravidanza**

	Metformina (n=363)	Insulina (n=370)	RR (95%CI)	p
Distress respiratorio	3,3	4,3	0,99 (0,96–1,02)	0,47
Fototerapia	8,0	8,4	0,99 (0,95–1,04)	0,85
Trauma ostetrico	4,4	4,6	1,00 (0,97–1,03)	0,90
Parto pretermine (< 37 s.g.)	12,1	7,6	1,06 (1,00–1,10)	0,04
Ipoglicemie $< 28,8$ mg/dL	3,3	8,1	0,95 (0,92–0,98)	0,008

terapia addizionale con insulina per il raggiungimento del buon controllo glicemico; i livelli medi delle glicemie sono risultati sovrapponibili nei due gruppi. Per quanto riguarda gli *outcomes* materni nessuna differenza è emersa tra i due gruppi di trattamento nella frequenza di preeclampsia, mentre nel gruppo glibenclamide si è evidenziata una significativa riduzione dei tagli cesarei (3 vs 15%, $p=0,002$). Per quanto riguarda gli *outcomes* fetali i nati del gruppo trattato con glibenclamide hanno un peso alla nascita maggiore (3329 ± 334 vs 3103 ± 600 , $p < 0,02$) e nessuna differenza tra i due gruppi è stata riscontrata nella frequenza di ipoglicemia neonatale (glicemia inferiore a 40 mg/dL).

Silva et al. (31) hanno studiato 72 donne con GDM, di cui 32 trattate con metformina e 40 con glibenclamide. Il controllo glicemico, la frequenza di taglio cesareo e di preeclampsia sono risultati sovrapponibili nei due gruppi così come la frequenza di ipoglicemia neonatale (glicemia inferiore a 40 mg/dL). Le pazienti in terapia con metformina hanno avuto un incremento ponderale significativamente minore rispetto a quelle in terapia con glibenclamide (10,3 vs 7,6 kg; $p=0,02$).

Nicholson et. al in una *review* sistematica di trial clinici randomizzati e osservazionali, pubblicati tra agosto 2006 e gennaio 2007 (32), hanno preso in considerazione gli *outcomes* materni e fetali di 831 donne con GDM trattate con ipoglicemizanti orali e insulina. Sono stati valutati 4 trial randomizzati controllati (RCT) e 5 studi osservazionali: gli *outcomes* materni e fetali non sono risultati significativamente diversi nei tre gruppi di pazienti considerati e solo le ipoglicemie neonatali sono state significativamente più elevate nelle pazienti trattate con metformina.

Una successiva meta-analisi di Dhulkotia et al. (33) ha analizzato solo RCT pubblicati entro gennaio 2007. Dei 48 RCT pubblicati 6 studi (1388 soggetti) sono stati esaminati perché soddisfacevano i criteri di selezione. I risultati dell'analisi hanno evidenziato che non vi sono differenze significative nei valori medi di glicemia a digiuno e post-prandiale nelle pazienti con GDM trattate con insulina e ipoglicemizanti orali (glibenclamide o metformina). L'impiego di ipoglicemizanti orali non è risultato associato a un rischio maggiore di ipoglicemia neonatale, di taglio cesareo, di nati LGA. Questi studi sono rassicuranti in termini di utilizzo della metformina nel GDM ma hanno alcuni limiti: gli *outcomes* presi in considerazione variano tra studio e studio, alcuni di essi (anche se randomizzati) hanno esaminato poche pazienti e non sono adeguati per potenza statistica. Sono quindi auspicabili studi RCT condotti su ampie casistiche con la valutazione della potenza statistica a priori, in modo da evidenziare anche se piccole differenze nei livelli di glucosio materni possano interferire sul peso dei bimbi, sulla macrosomia e sugli altri *outcomes*.

I dati sui possibili effetti a lungo termine sui nati da madri trattate con metformina durante la gravidanza sono ancora scarsi. Uno studio che ha analizzato l'esito della gravidanza in 72 donne con sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) trattate con metformina prima e in corso di gravidanza (2500 mg/die) ha messo in evidenza una frequenza di aborto spontaneo del 17%, di GDM del 4%, percentuali significativamente più basse rispetto a quelle registrate in 40 delle stesse donne che avevano avuto una gravidanza precedente senza terapia con metformina (rispettivamente 62 e 24%). Inoltre, i nati da madri trattate con metformina non presentavano ipoglicemia neonatale, malformazioni, basso peso alla nascita, ritardo di crescita e alterato sviluppo psico-motorio, valutati questi ultimi a 3 e 6 mesi di vita (34). Uno studio successivo ha osservato la crescita staturale-ponderale e lo sviluppo psico-motorio nei primi 18 mesi di vita di nati da madri con PCOS trattate con metformina prima e in corso di gravidanza; i dati dei nati sono stati comparati con quelli dei nati della popolazione normale di controllo. I risultati dello studio hanno evidenziato che la metformina non è teratogena e non determina alterazioni della crescita staturale-ponderale né dello sviluppo psico-sociale dei nati da madri trattate (35).

Più recentemente sono stati pubblicati i risultati del follow-up a 2 anni dei bimbi nati dalle madri randomizzate nel trial MiG (36). In 154 nati da madri trattate con metformina e 164 nati da madri trattate con insulina è stata valutata la composizione corporea con misure antropometriche, bioimpedenziometria e densitometria assiale a raggi X (DEXA). I nati da madri trattate con metformina hanno mostrato un aumento dello spessore delle pliche sottocutanee, mentre nessuna differenza è emersa nella percentuale di massa grassa totale. Sulla base di tali risultati gli autori concludono che la persistenza negli anni del più elevato accumulo di grasso a livello sottocutaneo potrebbe essere associata a una riduzione del grasso viscerale, con conseguente aumento della sensibilità all'insulina. Tali dati necessitano comunque di una conferma con uno studio di follow-up dei bimbi di più lunga durata.

3) Quali sono i limiti/rischi associati all'impiego della metformina nel GDM?

«) **Domenico Mannino:** da molto tempo ormai ci sono consistenti evidenze scientifiche sul ruolo chiave esercitato dal livello della glicemia, durante la gravidanza, nella patogenesi delle complicazioni materne, fetali e perinatali (Tabella 4). Vi è inoltre piena consapevolezza della necessità di porre come obiettivo terapeutico nel trattamento del diabete in gravidanza (e quindi anche nel caso di GDM) il conseguimento di valori glicemici il più possibile vicini a quelli che si registrano nelle donne gravide non diabetiche, proprio per ridurre il rischio di complicanze materno-fetali. Le raccomandazioni delle società scientifiche consigliano durante la gravidanza di finalizzare l'atteggiamento terapeutico al raggiungimento di valori di glicemia a digiuno tra 90 e 105 mg/dL, a un'ora dal pranzo inferiore a 130-140 e due ore dopo pranzo minore di 120 mg/dL (11, 37, 38). In realtà, gli studi che hanno analizzato i valori di glicemia in donne gravide non diabetiche hanno indicato come "normali" valori molto diversi, molto più bassi. Nello studio di Yogev et al. (39) il profilo glicemico di 57 donne gravide non diabetiche (42 con peso normale e 15 obese: *body mass index* (BMI) $\geq 27,3$), ottenuto tramite misurazione continua sottocutanea dei valori glicemici, mostrava un valore medio per la glicemia a digiuno di 75 mg/dL ($\pm 1,2$), senza alcuna differenza tra i due gruppi, mentre nelle donne obese il picco glicemico post-prandiale era più elevato ($117 \pm 0,8$ vs $106 \pm 1,6$ mg/dL) ($p=0,04$) e ritardato (71 ± 30 vs 78 ± 31 minuti) ($p=0,03$). Parretti et al. (40) in 51 donne non obese, studiate tra 28 e 30 settimane di gravidanza, riportano una media dei valori della glicemia nel terzo trimestre di $75 \pm 0,5$ mg/dL. In un ulteriore studio su 32 donne gravide non obese (BMI <22) Siegmund et al. (41) riscontrano una glicemia a digiuno stabile nelle diverse epoche della gravidanza: $79 \pm 0,72$ mg/dL a 16 settimane di gravidanza e $79 \pm 0,9$ mg/dL ($4,4 \pm 0,5$ mmol/L) a 32 settimane. Nello stesso studio è stata riportata una glicemia post-prandiale media (tempo non specificato) di $95 \pm 1,1$ mg/dL ($5,31 \pm 0,6$ mmol/L) a 16 settimane di gravidanza e di $110 \pm 1,2$ mg/dL ($6,14 \pm 0,7$ mmol/L) a 32 settimane, ottenuta mediante monitoraggio continuo sottocutaneo (CGMS) per tre giorni. Numerosi studi effettuati dalla metà degli anni '90 in poi hanno evidenziato la stretta relazione tra i valori della glicemia rilevati durante la gravidanza e gli *outcomes* della stessa, sottolineando la necessità di un attento trattamento terapeutico. Già nel 1995 Sermer et al. nel *Toronto Tri-Hospital Study* (42), studio prospettico di coorte che ha arruolato 3637 donne gravide senza GDM e ha valutato la associazione tra *outcomes* materni e fetali e valori di glicemia materna, hanno mostrato che la progressiva alterazione della tolleranza glucidica, pur senza diventare GDM, è associata a un significativo incremento del numero di tagli cesarei, di preeclampsia, di macrosomia, di ricovero del neonato in terapia intensiva per fototerapia, nonché della durata del ricovero sia per la madre sia per il neonato. Nel 2003 Hedderon et al. (43) hanno studiato l'associazione tra differenti gradi di intolleranza glucidica materna e il rischio di parto pre-termine, dimostrandone un aumento con l'aumentare dei livelli glicemici durante la gravidanza. Ferrara e coll. (44) hanno messo in evidenza che nelle donne gravide sottoposte a OGTT il rischio di macrosomia, di ipoglicemia neonatale e di iperbilirubinemia aumenta all'aumentare del numero dei punti della curva alterati rispetto ai criteri ADA. In aggiunta, lo studio *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) (45) ha mostrato che il valore della glicemia materna, misurata durante un OGTT con 75 g a 28 settimane di gravidanza, rappresenta un importante fattore di rischio per la comparsa di eclampsia e per l'aumento della frequenza di neonati LGA, anche a valori inferiori a quelli usati correntemente per la diagnosi di GDM. Ciò

mette in evidenza una relazione lineare tra l'aumento dei livelli di glicemia e l'incremento della frequenza degli *outcomes* avversi primari e secondari. Infine, molto recentemente Dalfrà et al, utilizzando il monitoraggio in continuo della glicemia, hanno riscontrato nelle gravide affette da diabete pre-gestazionale e da GDM che la variabilità glicemica, calcolata come M-value e MAGE, è importante nel determinismo della eccessiva crescita fetale già nel secondo trimestre di gravidanza (46).

È dunque importante durante la gravidanza focalizzare l'attenzione sia sul controllo della glicemia a digiuno

Tabella 4 Livelli di glicemia e fetopatia diabetica

Morte fetale precoce	<160-180 mg/dL
Anomalie congenite	<110-120 mg/dL
Macrosomia/LGA	87-105 mg/dL
Complicanze metaboliche	<100 mg/dL
Preeclampsia	<105 mg/dL
Conseguenze a lungo termine	?

no sia su quello della glicemia post-prandiale per ottimizzare il trattamento terapeutico e gli *outcomes* della gravidanza stessa. Lo studio MiG ha evidenziato che l'uso della metformina è efficace nel mantenere buoni livelli di glicemia e nel contenere l'aumento ponderale, almeno in una parte delle pazienti. Tuttavia, il 46,3% delle donne ha avuto necessità di ricorrere alla aggiunta di terapia insulinica per mantenere il target glicemico individuato e questo, probabilmente, a causa della cinetica della metformina che non consente una azione immediata sul controllo della glicemia post-prandiale, come è invece possibile con l'uso dell'insulina, in particolare degli analoghi rapidi; questo può essere considerato un limite importante nei confronti dell'impiego della metformina in gravidanza.

I rischi derivanti dall'uso della metformina sono rappresentati dalla pur sempre possibile insorgenza di acidosi lattica, dall'aggravarsi dei fenomeni di iperemesi nelle donne che iniziano precocemente la terapia o che assumevano già il farmaco e dal peggioramento della anemia per alterazione dell'assorbimento della vitamina B₁₂. Si tratta comunque di fenomeni evitabili con una attenta selezione delle pazienti e con un follow-up accurato.

Un ulteriore rischio, sia pure potenziale, potrebbe essere determinato dal passaggio transplacentare della metformina che si concentra nel compartimento fetale con livelli, nella arteria e nella vena ombelicali, che sono doppi rispetto a quelli sierici materni (Tabella 2) (47). Sebbene la teratogenicità della metformina nell'uomo non sia stata definitivamente dimostrata ed essa sia classificata dalla *Food and Drug Administration* come farmaco in classe B (*no evidence of risk in humans*), rimane tuttora non risolto il dubbio circa il suo possibile effetto sul feto. Poiché si tratta di un farmaco insulino-sensitivizzante, la metformina potrebbe incrementare l'azione dell'insulina fetale e prevenire gli effetti avversi fetali o alternativamente potrebbe aumentare la fetopatia diabetica. Il concetto della programmazione in utero della sindrome metabolica e delle malattie cardiovascolari dell'adulto è ormai accettato e comunque se e in quale modo la metformina con le sue elevate concentrazioni fetali sia coinvolta nel meccanismo che regola tale programmazione non è ancora stato chiarito. Vi sono evidenze di un aumento dell'obesità infantile e del diabete nei bambini esposti in utero al diabete materno (47, 48). I neonati di donne con GDM, con peso alla nascita LGA, hanno una maggiore insulino-resistenza rispetto a coloro che sono nati con peso appropriato per l'epoca gestazionale (49). In questi casi l'insulino-resistenza potrebbe essere la causa determinante o il risultato delle variazioni epigenetiche che predispongono il bambino a una alterazione del grasso corporeo e ai futuri cambiamenti metabolici. È possibile che i bambini esposti in utero all'azione della metformina siano più sensibili all'azione dell'insulina (minore insulino-resistenza) e traggano da ciò un vantaggio per quanto riguarda la distribuzione del grasso corporeo.

Normalmente il grasso è depositato nel tessuto sottocutaneo; si ritiene che un aumento del deposito di grasso, come avviene in caso di insulino-resistenza, limiti l'ulteriore deposizione dello stesso, indirizzando l'*uptake* e il deposito dei trigliceridi verso il tessuto adiposo viscerale e altre sedi come il fegato (50, 51). L'aumento del tessuto adiposo sottocutaneo nei bambini dello studio MiG TOFU (*Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up*) potrebbe indicare una minore quantità di grasso viscerale e quindi un benefico effetto della esposizione alla metformina in utero. Questa è comunque una ipotesi che dovrà essere confermata da studi a più lungo termine.

4) È possibile definire indicazioni e consigli pratici per l'utilizzo della metformina nel GDM?

🗣️ **Domenico Mannino:** non è ancora possibile stabilire indicazioni e consigli pratici per l'uso della metformina in gravidanza. Sicuramente lo stretto controllo metabolico entro i target definiti dalle società scientifiche è da conseguire in tutte le donne con GDM. Le esperienze derivanti dagli studi più recenti suggeriscono un cauto ottimismo; l'uso della metformina potrebbe essere preso in considerazione in pazienti accuratamente selezionate, sulla base di una attenta valutazione delle condizioni cliniche (obesità, assenza di complicanze renali ed ematologiche o farmaco già assunto prima della gravidanza e non interrotto), inserendo la paziente in un modello di assistenza intensiva, con attenta titolazione della dose di metformina per evitare gli effetti collaterali gastrointestinali. L'autocontrollo giornaliero a 6–8 punti va effettuato almeno per le prime 2–4 settimane, fissando a priori i target glicemici oltre i quali associare la terapia insulinica.

Inoltre, la metformina potrebbe essere abbinata alla terapia insulinica nelle donne con GDM in sovrappeso o obese che non riescono a raggiungere il target glicemico prefissato. In questo caso il farmaco potrebbe fornire il vantaggio accessorio di un migliore controllo del peso, di una regolazione dell'appetito e, soprattutto, di una diminuzione delle dosi di insulina necessarie, così da evitare o quantomeno ridurre gli episodi ipoglicemici che potrebbero far scemare la *compliance* della paziente.

In Italia l'utilizzazione della metformina in gravidanza è comunque soggetta alla normativa che regola l'uso *off-label* di farmaci (per uso *off-label* di farmaci si intende correntemente l'impiego di farmaci non conforme a quanto previsto in scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute e, quindi, una prescrizione di farmaci per indicazioni, modalità di somministrazione e dosaggi differenti da quelli indicati nel foglio illustrativo) che è rappresentata dalla Legge 24.12.2007, n. 244.

L'art. 1, comma 796 (z) prescrive che l'uso di terapie farmacologiche con modalità o indicazioni diverse da quelle autorizzate a carico del SSN è consentito solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche, mentre è viceversa vietato nelle strutture sanitarie pubbliche se assume carattere diffuso e sistematico e si configura come alternativa terapeutica per pazienti affetti da patologie per le quali risultino autorizzati farmaci *ad hoc*.

L'art. 2, comma 348 prevede che in nessun caso il medico curante può prescrivere, per il trattamento di una determinata patologia, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio, quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase II.

L'elemento nuovo rispetto agli anni passati è che qualsiasi somministrazione *off-label*, per essere lecita, deve riferirsi alla sperimentazione del farmaco, almeno di fase II, ossia il farmaco deve essere, senza dubbio, plausibile, sicuro ed efficace, così come dimostrato nella fase II di qualsiasi sperimentazione. In altre parole da ora in poi se un sanitario vuole somministrare un farmaco non autorizzato per quell'indicazione clinica lo può fare solo se si sono eseguite sperimentazioni di fase II, ufficialmente accreditate. Prima era sufficiente la sussistenza di dati appropriati, condivisi, tangibili della letteratura.

Pertanto, la scelta di usare un farmaco *off-label* spetta al medico curante che, sulla base di documentazione scientifica pubblicata su riviste qualificate e indicizzate e sotto la sua diretta responsabilità, dopo aver informato il paziente e ottenuto il consenso, può decidere di trattare il proprio assistito con un medicinale prodotto per una indicazione terapeutica o modalità di somministrazione diverse da quelle registrate. In questo caso deve essere accertato che il paziente non poteva essere trattato con medicinali per i quali quella indicazione terapeutica o modalità di somministrazione fossero state già approvate. La prescrizione di farmaci *off-label* è dunque consentita e disciplinata da un punto di vista normativo e rappresenta un'importante opportunità che può condurre a progressi significativi nella conoscenza e nella terapia di alcune patologie, come documentato dalla letteratura.

Per una corretta informazione, anche a protezione del medico prescrittore, dovrebbe essere predisposto un testo di informazione, e il consenso al trattamento dovrebbe sempre essere acquisito per iscritto.

È importante che il medico, nell'ottenere il consenso del paziente, spieghi in dettaglio la *ratio* della terapia *off-label*, il rischio dei possibili eventi avversi e i dati di efficacia disponibili per l'uso *off-label* del farmaco che si intende somministrare.

L'impiego del farmaco dovrà essere conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale e a condizione che sempre il medico ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere trattato utilmente con medicinali "per i quali sia già approvata quell'indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione".

Nell'ambito di strutture ospedaliere il medico potrà prescrivere, per singoli e rari casi, sempre sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, i farmaci interessati in conformità con le disposizioni vigenti. La prescrizione, redatta su di un apposito modello, dovrà essere autorizzata dal Direttore Sanitario dell'Azienda sanitaria di appartenenza. A tale richiesta dovranno essere allegati:

- a. consenso informato del paziente o modulo di consenso da utilizzare;
- b. documentazione di mancanza di valida alternativa terapeutica;
- c. letteratura scientifica che documenti l'uso consolidato del farmaco conformemente a linee guida o lavori apparsi su pubblicazioni accreditate in campo internazionale.

Bibliografia

- Metzger BE, Coustan DR (Eds). Proceedings of the Fourth International Workshop- Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 (Suppl 2): B1-B167, 1998.
- Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynaecol Clin North Am* 34: 173-199, 2007.
- Lawrence JM, Contreras R, Chen W, et al. Trends in the prevalence of pre-existing diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 31: 899-904, 2008.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M, et al. Gestational diabetes mellitus in Italy: A multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 145: 149-153, 2009.
- Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 21 (Suppl 2): B19-B26, 1998.
- Brody SC, Harris R, Lohr K. Screening for gestational diabetes: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Service Task Force. *Obstet & Gynecol* 101: 380-392, 2003.
- Langer O, Yogev Y, Most O, et al. Gestational diabetes: The consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 192: 989-997, 2005.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 24: 2477-2486, 2005.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 361: 1339-1348, 2009.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 36: 2320-2324, 2010.
- AMD-SID-Diabete Italia. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito. Linee guida-raccomandazioni. Infomedica 2010.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Pregnancy and Diabetes. Bruxelles. International Diabetes Federation 2009.
- National Collaborating Center for Women and Children's health. Diabetes in Pregnancy. Revised reprint July 2008. London RCOG press.
- Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diab Metab Res Rev* 19: 259-270, 2003.
- Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal change in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 180: 903-916, 1999.
- Buchanan TA. Pancreatic beta-cell defects in gestational diabetes: Implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 989-993, 2001.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Mello G, et al. Early detection of insulin sensitivity and beta-cell function with simple tests indicates future derangements in late pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 876-880, 2008.
- Shao J, Catalano PM, Yamashita H, et al. Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): Evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 49: 603-610, 2000.
- Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: Complications and cost. *Am J Clin Nutr* 71 (Suppl 5): 1242S-1248S, 2000.
- Xiang AH, Peters RK, Trigo E, et al. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 48: 848-854, 1999.
- Sorenson RL, Brelje TC, Roth C. Effects of steroid and lactogenic hormones on islets of Langerhans: A new hypothesis for the role of pregnancy steroids in the adaptation of islets to pregnancy. *Endocrinology* 133: 2227-2234, 1993.
- Wang DS, Jonker JW, Kato Y, et al. Involvement of organic cation transporter 1 in hepatic and intestinal distribution of metformin. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 510-515, 2002.
- Hughes RC, Gardiner SJ, Begg EJ, et al. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of metformin. *Diabet Med* 23: 323-326, 2006.
- Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 28: 67-72, 2006.
- Bottalico B, Larsson I, Brodozki J, et al. Norepinephrine transporter (NET), serotonin transporter (SERT), vesicular monoamine transporter (VMAT2) and organic cation transporters (OCT1,2 and EMT) in human placenta from preeclamptic and normotensive pregnancies. *Placenta* 25: 518-529, 2004.
- Eyal S, Easterling TR, Carr D, et al. Pharmacokinetics of metformin during pregnancy. *Drug Metab Dispos* 38: 833-840, 2010.
- Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, et al. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone, and development of gestational diabetes; prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 19: 510-521, 2004.
- Rowan JA, Hague W, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 358: 2003-2015, 2008.
- Moore LE, Briery C, Clokey D, et al. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: Preliminary results of a comparison. *J Reprod Med* 52: 1011-1015, 2007.
- Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, Curet LB. Metformin compared with gliburide in gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 115: 55-59, 2010.
- Silva JC, Pacheco C, Bizato J, et al. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynecol Obstet* 111: 37-40, 2010.
- Nicholson W, Bolen S, Witop CT, et al. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 113: 193-205, 2009.
- Dulkotia JS, Ola B, Fraser R, Farrell T. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: A systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 203: 457-459, 2010.
- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 11: 2858-2864, 2002.
- Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, et al. 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* 19: 1323–1330, 2004.
36. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU). *Diabetes Care* 34: 2279–2284, 2001.
 37. Standards of Medical Care in Diabetes - 2011 American Diabetes Association.
 38. Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. *Diabet Med* 23: 460–468, 2006.
 39. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 191: 949–953, 2004.
 40. Parretti E, Mecacci F, Papini M, et al. Third-trimester maternal glucose levels from diurnal profiles in nondiabetic pregnancies: Correlation with sonographic parameters of fetal growth. *Diabetes Care* 24: 1319–1323, 2001.
 41. Siegmund T, Rad NT, Ritterath C, et al. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS in healthy pregnant women and determination of cut-off values. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 139: 46–52, 2008.
 42. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 173: 146–156, 1995.
 43. Hedderson MM, Ferrara A, Sacks DA. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: Association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 102: 850–856, 2003.
 44. Ferrara A, Weiss NS, Hedderson MM, et al. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. *Diabetologia* 50: 298–306, 2007.
 45. Dalfrà MG, Sartore G, DiCianni G, et al. Glucose variability in diabetic pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 13: 853–859, 2011.
 46. Vanky E, Zahlsen K, Spinger O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertile Steril* 83: 1575–1578, 2005.
 47. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: A study of discordant sibships. *Diabetes* 49: 2208–2211, 2000.
 48. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic others. *Diabetes Care* 30 (Suppl 2): S169–S174, 2007.
 49. Dyer JS, Rosenfeld CR, Rice J, et al. Insulin resistance in Hispanic large-for-gestational-age neonates at birth. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3836–3843, 2007.
 50. Ali AT, Ferris WF, Naran NH, Crowther NJ. Insulin resistance in the control of body fat distribution: A new hypothesis. *Horm Metab Res* 43: 77–80, 2011.
 51. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers: Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care* 18: 611–617, 1995.

