



Gebelikte Oral Antidiabetikler

Doç.Dr.Neşe Yücel
SB Göztepe EAH

Diyabet ve Gebelik



Diyabetes mellitus, insülin eksikliği veya insensitivitesi sonucu organların kronik hiperglisemiye maruz kaldığı klinik bir sendromdur

Diyabetes mellitus tüm gebelerin yaklaşık % 1-14'ünde
% 90'ını GDM,
% 10'unu pregestasyonel diyabet

Pregestasyonel diyabeti:

% 80'ini tip 2 diyabet

% 20'sini tip 1 diyabet

Gestasyonel Diyabet

- Gestasyonel Diyabet ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur.
- İnsülin rezistansı ve hiperglukozemi
- Artmış maternal ve fetal morbidite
- Farmakolojik tedavi ihtiyacı %30-40

Komplikasyonlar

• Maternal-Obstetrik

- Preterm eylem
- İnfeksiyon
- Hidroamnios
- Hipertansif durumlar
- Artmış, operatif vaginal doğum, omuz distozisi, sezaryen oranları

• Uzun Dönem

- Diabet
- Nörofizyolojik defektler
- Obezite

Fetal ve Neonatal

- Kongenital malformasyonlar
- Makrozomik fetüs
- Hipoglisemi
- Hipokalsemi
- LGA
- Polisitemi
- Hiperbilluribinemi
- RDS
- Ölü doğum

Komplikasyonlar

- Perinatal morbidite, annenin glisemik kontrol düzeyi ile koreledir .
- İyi glisemik kontrol ile malformasyon oranı ve perinatal mortalite oranı azalır

Gestasyonel Diyabet Tedavi

Diyet ve egzersiz
Farmakolojik tedavi



İnsülin



OAD

Farmakolojik Tedavi İhtiyacı

ACOG

AKŞ > 95 mg/dl

PP 2. s > 120 mg /dl

İnsülin

- GD tedavisinde **altın-standart**
- Pankreatik beta hücre rezervinden bağımsız etki
- Fizyolojik modele uygun tedavi
 - Orta ve uzun etkili insülin kullanımı ile bazal insülin ihtiyacının karşılanması
 - Kısa etkili insülin ile postprandial ihtiyaca yanıt
- Optimal glisemik seveyeleri sağlamada %50-80 etkin
- Doz
 - 0.7-1 U/kg, 4'e bölünmüş dozlarda

GDM Tedavisinde Oral Antidiyabetikler

- 1970-1980 az sayıda çalışma
 - 1. kuşak sülfonilüreler (klorpropamid, tolbutamid, tolzamid)
 - insülinle kıyaslanabilir etkinlik?
 - kongenital anomali artışı (?)
- 2000-... Randomize -prospektif çalışmalar
 - 2. kuşak sülfonilüreler (Glyburid) etkin ve güvenilir
 - Biguanid (metformin) etkin (?) ve güvenilir

| Sınıf | Etki mekanizması | Gebelik kategorisi | Plasental geçişi | Süte geçiş | Doz ve Uygulama |
|-----------------------------------|---|--------------------|------------------|--|---|
| <i>Sulfonilüreler</i> | İnsülin sekresyonunda artış | C | ? | ? | 1-8 mg/gün tek, doz sabah kahvaltısı veya günün ilk öğünü ile beraber |
| Glimepirid | | | | | |
| Glipizid | | | | | |
| Glipizid (XL) | | | | | |
| Gliburid | B ★ | Minimal | - | 0.75-12 mg/gün tek doz(sabah kahvaltısıyla) veya ikiye bölünmüş dozlar halinde /sabah-akşam) | |
| <i>Meglitinidler</i> | İnsülin sekresyonunda artış | C | ? | ? | 1-16 mg/gün, 2-4 bölünmüş dozda, yemeklerden 15-30 dk önce |
| Repaglinid | | | | | |
| Netaglinid | | | | | |
| <i>Biguanidler</i> | İnsülin duyarlılığında artış hepatik glukoneogenesisde azalma, | B ★ | + | - | 1500-2550 mg/gün, 2 veya 3 bölünmüş dozda |
| Metformin | | | | | |
| <i>Thiazolidinedionlar</i> | İnsülin duyarlılığında artış, hepatik glukoneogenesisde azalma | C | ? | hayvanlar da | 15-45 mg/gün, tek doz (yemeklerle beraber ya da değil) |
| Pioglitazon | | | | | |
| Rosiglitazon | | | | | |
| <i>α-Glukozidaz inhibitörleri</i> | Barsaktan glukoz emilimini yavaşlatma | B ★ | ? | hayvanlar da | 150-300 mg/gün, 3'e bölünmüş dozlarda, yemeklerle beraber |
| Akarboz | | | | | |
| Miglitol | | B | ? | hayvanlar da | 150-300 mg/gün, 3'e bölünmüş dozlarda, yemeklerle beraber |

OAD: Etki Mekanizmaları

| İlaç | İnsülin sekresyonu | Hepatik glukoneogenezis | Periferik glukoz kullanımı |
|---------------------------|--------------------|-------------------------|----------------------------|
| Sülfonilüreler (gliburid) | ↑ | ↓ | |
| Tiazolidinedionlar | | ↓ | ↑ |
| Biguanidler (metformin) | | ↓ | ↑ |
| Eksenatid | ↑ | | |

eski sulfonilureler

- **Tolbutamid ve klorpropamid-** Plasentayı geçerek fetal hiperinsulinemi ve buna bağlı olarak makrozomi ve neonatal hipoglisemiye neden olabilmektedir.
- GDMLi hastalarda önerilmemektedir

Gliburid (=Glibenklamid) Özellikler

- 2. kuşak sülfonilüre
- Minimal plasental geçiş
 - 'tek kotelidon materno-fetal transport' modeli; 2. saat maternal ve fetal düzeyler sırasıyla; 1000 ng/ml, ve 26 ng/ml olduğu bildirilmiştir
 - In-vivo klinik çalışma; maternal gliburid seviyeleri 50-150 ng/ml, kord kanı gliburid seviyesi tespit edilmez düzeyde
- Gebelik kategorisi B
- Tepe plazma seviye zamanı :4 saat
- $t_{1/2}$:10 saat
- Kararlı seviye zamanı: 50 saat
- Klirens zamanı (1.3 ml/kg/dk)
- Yan etki
 - Hipoglisemi, Kilo artışı

Gliburid: Farmakodinamik

- **Plazma proteinlerine bağlanma oranı %99.8**
- Klinik kullanım için kullanılan dozun 10 kat fazlasında bile proteine bağlanma oranı sabittir
- Plasentadan metabolize ya da sekrete olmaz.
- Langer; glyburide'in diyabetik veya nondiyabetik plasentayı anlamlı derecede geçmediğini göstermiştir.
- Fetal konsantrasyonlar, maternal konsantrasyonların ancak %1-2'sine ulaşmıştır.

Gliburid

- Gliburidin güvenlik ve etkinliği daha detaylı araştırılana kadar dikkatlice kullanılması gerektiği tavsiye edilmiş (5. Uluslararası Workshop)
- GDM'un gliburid ile tedavisi giderek yaygınlaşmaktadır.
- Gliburidin transplasental geçişinin minimal olduğu düşünülmektedir.
- Çalışmalarda genel olarak maternal gliburid kullanımının neonatal hipoglisemi veya konjenital hipoglisemi insidansında artışa neden olmadığı
- GDM'de, özellikle de hafif ve orta dereceli hiperglisemide etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir.

Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome
AJOG,2005 Jan;192(1):134-9.

Langer o, Yogev y

- Hafif GDMLi 404 kadın randomize olarak gliburid veya insulin almak üzere iki grupta incelendi.
- Tedavi süresince her iki grupta ortalama glukoz konsantrasyonu 105 mg/dL idi
- Gruplar arasında makrozomi, neonatal hipoglisemi ve diğer neonatal morbiditeler açısından veya kord serum insulin konsantrasyonu bakımından herhangi bir fark izlenmedi.
- Gliburid grubundaki hastaların %4'ünde insulin tedavisi gerekti.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Mar;23(3):219-23.
Rosenn BM.

The glyburide report card.

- Gliburid GDM tedavisinde insulin kadar etkin ve güvenilir bulunmuştur ve tüm dünyada GDM tedavisinde ilk seçenek ilaç olacak gibi görünmektedir.

Glyburide in gestational diabetes - prediction of treatment failure.

J maternal fetal neonatal medicin 2010

Yogev Y, Melamed N, Chen R, Nassie D, Pardo J, Hod M.

- Glukoz yükleme testi değeri > 200
- 12 kg dan fazla kilo artışı

Gliburid başarısızlığı ile ilişkili bulunmuş

Gliburid

- Obez hastalarda
 - Erken gebelikte yüksek hiperglisemi
 - Maternal ve neonatal sonuçların insulinle alınan sonuçlara denk ?
 - GDMLu kadınların postpartum dönemde sonuçları?
 - Yenidoğanın uzun vadeli metabolik sonuçları?
- Daha az etkili?

Daha fazla sayıda araştırma gerekmektedir.

Metformin

- Biguanid grubu
- insülin duyarlılaştırıcı
- Plasental geçiş (+)
- t $\frac{1}{2}$ 2-5: saat
- t Tepe plazma seviye: 4 saat

- GIS rahatsızlıklar
- Laktik asidoz

Metformin

- Metformin PKOS'lu hastalarda erken gebelik kayıplarını engeller (%8.8 vs. %41)

Jakubowicz DJ J Clin Endocrinol Metab 2002

- Metformin kullanan PKOS'lu hastaların gebeliklerinde GD görülme sıklığı metformin kullanmayan PKOS'lu hastalara göre daha düşük (%3 vs. %27)

Glueck CJ. Fertil Steril 2002

- Metformin kullanan PKOS'lu hastaların gebeliklerinde GD sıklığı PKOS olmayan gebelerden daha düşük (%7.6 vs. %15.9)

Glueck CJ. Hum Reprod 2004

ORIGINAL ARTICLE

Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes

Janet A. Rowan, M.B., Ch.B., William M. Hague, M.D., Wanzhen Gao, Ph.D.,
Malcolm R. Battin, M.B., Ch.B., and M. Peter Moore, M.B., Ch.B.,
for the MiG Trial Investigators*

GDM'u olan 20-30 haftalık 751 Avustralyalı gebe insulin veya metformin (gerektiği takdirde insulin takviyesi ile) almak üzere randomize edilmiştir

Neonatal Sonuçlar: Primer

| Outcome | Metformin Group (N = 363) <i>no. (%)</i> | Insulin Group (N = 370) <i>no. (%)</i> | Relative Risk (95% CI) | P Value |
|--|--|--|---------------------------|---------|
| Primary composite outcome | 116 (32.0) | 119 (32.2) | 0.99 (0.80–1.23) | 0.95 |
| Recurrent blood glucose level <46.8 mg/dl† | 55 (15.2) | 69 (18.6) | 0.81 (0.59–1.12) | 0.21 |
| Any blood glucose level <28.8 mg/dl | 12 (3.3) | 30 (8.1) | 0.41 (0.21–0.78) | 0.008 |
| Respiratory distress‡ | 12 (3.3) | 16 (4.3) | 0.76 (0.37–1.59) | 0.47 |
| Transient tachypnea | 7 (1.9) | 8 (2.2) | | |
| Respiratory distress syndrome | 4 (1.1) | 5 (1.4) | | |
| Sepsis | 1 (0.3) | 5 (1.4) | | |
| Pulmonary hypertension | 0 | 2 (0.5) | | |
| Phototherapy | 29 (8.0) | 31 (8.4) | 0.95 (0.59–1.55) | 0.85 |
| Birth trauma§ | 16 (4.4) | 17 (4.6) | 0.96 (0.49–1.87) | 0.90 |
| Mild | 16 (4.4) | 15 (4.1) | | |
| Moderate or severe | 0 | 2 (0.5) | | |
| 5-Min Apgar score <7¶ | 3 (0.8) | 1 (0.3) | 3.06 (0.32–29.26) | 0.37 |
| Preterm birth (<37 wk of gestation) | 44 (12.1) | 28 (7.6) | 1.60 (1.02–2.52) | 0.04 |
| Iatrogenic (indicated) | 18 (5.0) | 13 (3.5) | 1.41 (0.70–2.84) | 0.33 |
| Spontaneous | 26 (7.2) | 15 (4.1) | 1.77 (0.95–3.28) | 0.07 |
| Additional neonatal complications | | | | |
| Admission to level 2 or 3 neonatal intensive care unit | 68 (18.7) | 78 (21.1) | 0.89 (0.66–1.19) | 0.43 |
| >24-Hr stay in neonatal intensive care unit | 46 (12.7) | 45 (12.2) | 1.04 (0.71–1.53) | 0.83 |
| | <i>mean ± SD</i> | | | |
| pH of umbilical-cord or scalp blood | 7.27±0.07 | 7.26±0.07 | | 0.32 |

Neonatal Sonuçlar: Sekonder

| Variable | Metformin Group (N=363) | Insulin Group (N=370) | P Value |
|---|-------------------------|-----------------------|---------|
| Neonatal | | | |
| Gestational age at birth — wk | 38.3±1.4 | 38.5±1.3 | 0.02 |
| Birth weight — g | 3372±572 | 3413±569 | 0.33 |
| Birth-weight percentile | 54.6±30.1 | 54.3±31 | 0.91 |
| Birth weight <10th percentile — no. (%) | 26 (7.2) | 36 (9.7) | 0.21 |
| Birth weight >90th percentile — no. (%) | 70 (19.3) | 69 (18.6) | 0.83 |
| Head circumference — cm | 34.8±1.6 | 34.9±1.6 | 0.24 |
| Crown–heel length — cm | 50.3±2.8 | 50.3±2.4 | 0.87 |
| Crown–rump length — cm† | 33.4±2.7 | 33.6±2.6 | 0.46 |
| Chest circumference — cm‡ | 33.9±2.3 | 34.1±2.5 | 0.33 |
| Abdominal circumference — cm§ | 32.8±2.7 | 32.8±2.8 | 0.91 |
| Mid-upper-arm circumference — cm§ | 11.2±1.3 | 11.1±1.4 | 0.51 |
| Triceps skin-fold thickness — mm¶ | 5.2±1.6 | 5.1±1.2 | 0.30 |
| Subscapular skin-fold thickness — mm | 5.2±1.5 | 5.2±1.3 | 0.60 |
| Ponderal index** | 2.6±0.3 | 2.7±0.3 | 0.28 |
| Umbilical-cord serum insulin concentration — pmol/liter†† | | | 0.18 |
| Median | 50.0 | 40.4 | |
| Interquartile range | 26.3–81.7 | 20.3–71.4 | |

Maternal Sonuclar

| | Metformin Group (N=363) | Insulin Group (N=370) | P Value |
|---|----------------------------|--------------------------|---------|
| Glycemic control from randomization until delivery | | | |
| Capillary glucose level after an overnight fast — mg/dl | 93.6±10.8 | 91.8±12.6 | 0.24 |
| 2-Hr postprandial capillary glucose level — mg/dl | 111.6±10.8 | 115.2±16.2 | 0.003 |
| Glycemic control at 1 week after randomization | | | |
| Capillary glucose level after an overnight fast — mg/dl | 100.8±16.2 | 99.0±18.0 | 0.31 |
| Postprandial capillary glucose level — mg/dl | 117.0±16.2 | 120.6±18.0 | 0.006 |
| Glycemic control during the last 2 wk before delivery | | | |
| Capillary glucose level after an overnight fast — mg/dl | 90.0±10.8 | 88.2±12.6 | 0.16 |
| 2-Hr postprandial capillary glucose — mg/dl | 109.8±12.6 | 111.6±18.0 | 0.19 |
| Glycated hemoglobin at wk 36–37 — %§§ | 5.6±0.5 | 5.7±0.6 | 0.25 |
| Plasma glucose level at wk 36–37 after an overnight fast — mg/dl¶¶ | 81.0±10.8 | 79.2±12.6 | 0.10 |
| Capillary glucose level 12 hr before delivery — mg/dl | 97.2±10.8 | 95.4±16.2 | 0.35 |
| Hypertensive complications — no. (%)*** | | | |
| Gestational hypertension | 14 (3.9) | 23 (6.2) | 0.14 |
| Preeclampsia | 20 (5.5) | 26 (7.0) | 0.40 |
| Results of 75-g oral glucose-tolerance test at 6 to 8 wk post partum††† | | | |
| Fasting plasma glucose level — mg/dl | 91.8±14.4 | 91.8±16.2 | 0.34 |
| 2-Hr postprandial plasma glucose level — mg/dl | 115.2±43.2 | 115.2±41.4 | 0.87 |
| Diabetes — no./total no. (%) | 23/270 (8.5) | 15/282 (5.3) | 0.14 |
| Impaired glucose level after an overnight fast — no./total no. (%)‡‡‡ | 13/270 (4.8) | 13/282 (4.6) | 0.91 |
| Impaired glucose tolerance — no./total no. (%)§§§ | 30/270 (11.1) | 41/282 (14.5) | 0.23 |
| Body-mass index | 31.6±7.6 | 31.8±7.5 | 0.74 |

Yan Etkiler

| Event | Metformin Group (N=363) | Insulin Group (N=370) |
|--|----------------------------|--------------------------|
| | <i>no. of subjects</i> | |
| Serious maternal adverse events | | |
| Infection requiring hospitalization | 3 | 2 |
| Antenatal | 2 | 2 |
| Postnatal | 1 | 0 |
| Surgery* | 2 | 1 |
| Antenatal | 0 | 1 |
| Postnatal | 2 | 0 |
| Pelvic arthropathy requiring opiate analgesia | 1 | 1 |
| Other events† | 4 | 4 |
| Serious fetal or neonatal adverse events | | |
| Fetal death | 0 | 1 |
| Congenital anomalies‡ | 11 | 18 |
| Cardiac | 2 | 5 |
| Genitourinary | 4 | 2 |
| Musculoskeletal | 6 | 7 |
| Other anomalies | 0 | 6 |
| Neonatal infection requiring hospitalization§ | 4 | 2 |
| Other events¶ | 4 | 2 |
| | <i>no. (%)</i> | |
| Important maternal adverse events | | |
| Gastrointestinal events resulting in dose limiting | 32 (8.8) | 0 |
| Gastrointestinal events resulting in treatment cessation | 7 (1.9) | 0 |
| Maternal antepartum infection | 44 (12.1) | 38 (10.3) |

ORIGINAL ARTICLE

Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes

Janet A. Rowan, M.B., Ch.B., William M. Hague, M.D., Wanzhen Gao, Ph.D.,
Malcolm R. Battin, M.B., Ch.B., and M. Peter Moore, M.B., Ch.B.,
for the MiG Trial Investigators*

- Sonuç: Tek başına veya insulitle birlikte kullanılan metformin ,insulitle aynı perinatal sonuçlara sahiptir.
- Metformin kullanımıyla ilgili herhangi bir ciddi yan etki izlenmedi; ancak, hastaların yarısında glisemik kontrolün sağlanabilmesi için insülin takviyesi gerekli görüldü.

Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review.

Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E.
Obstet Gynecol. 2009 Jan;113(1):193-205.

- GDM lu kadınlarda insülin kullanımı ile kıyaslandığında, Gliburid veya metformin kullanımı ile hiçbir önemli maternal veya neonatal sonuç farklılıkları bulunamamıştır.

Ann Pharmacother. 2009 May;43(5):939-43. Epub 2009 Apr 28.
Role of metformin in the treatment of gestational diabetes [Wensel TM](#).

- Metformin ,GDM tedavisinde etkin gibi görünmektedir.
- Ancak emniyeti ile ilgili soru işaretleri kullanımını sınırlamaktadır.
- insulin tedavide tek seçenek olmaya devam etmektedir.

OBSTETRICS

Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis

Jaya Saxena Dhulkotia, MBBS, MD, MRCOG; Bolarinde Ola, MB BS, MD, MRCOG;
Robert Fraser, MB ChB, MD, FRCOG; Tom Farrell, MB ChB, MD, FRCOG

Altı randomize kontrollü çalışma,
maternal glisemi kontrolü,maternal ve fetal sonuçlar karşılaştırılmış

TABLE 1
Characteristics of included studies

| Author | Country | Interventions | Patients on OHA | Patients on insulin | OHA group requiring insulin | Dose of insulin | Dose of OHA | Side effects of OHA |
|--------------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|---------------------|-----------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|
| Rowan et al ⁷ | Australia, New Zealand | Metformin vs insulin | 363 | 370 | 168 (46.3%) | 30-90 (50) | Metformin 1750-2500 | 39 |
| Moore et al ¹³ | New Mexico | Metformin vs insulin | 32 | 31 | 0 (0%) | Not reported | Not reported | |
| Silva et al ¹⁴ | Brazil | Glyburide vs insulin | 32 | 36 | 6 (18.75%) | Not reported | Not reported | |
| Ogunyemi et al ¹⁵ | United States | Glyburide vs insulin | 48 | 49 | 3 (6.25%) | 60 U | Gluburide 5 mg | 3 |
| Anjalakshi et al ¹⁶ | India | Glyburide vs insulin | 10 | 13 | 0 (0%) | Not reported | Not reported | |
| Langer et al ¹⁷ | United States | Glyburide vs insulin | 201 | 203 | 8 (4%) | 85 U ± 48 | Gluburide 9 ± 6 mg | |
| Patients, n | | 1388 | 686 | 702 | 185 (27%) | | | |

OHA, oral hypoglycemic agent.

Dhulkotia. Oral hypoglycemic agents vs insulin in gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2010.

TABLE 3

Criteria for diagnosis of GDM

| Reference | Loading sugar | Fasting, mg/dL | 1 h, mg/dL | 2 h, mg/dL | 3 h, mg/dL |
|--------------------------------|---------------|----------------|------------|------------|------------|
| Rowan et al ⁷ | 75 g | 99 | | 144 | |
| Moore et al ¹³ | 100 g | 105 | 190 | 165 | 145 |
| Silva et al ¹⁴ | 75 g | 110 | | 140 | |
| Ogunyemi et al ¹⁵ | 100 g | 95 | 180 | 150 | 140 |
| Anjalakshi et al ¹⁶ | 75 g | | | 140 | |
| Langer et al ¹⁷ | 100 g | 95 | | 120 | |

GDM, gestational diabetes mellitus.

TABLE 4

Criteria for starting medical treatment

| Reference | Fasting, mg/dL | 2 h, mg/dL |
|--------------------------------|----------------|------------|
| Rowan et al ⁷ | 97.2 | 120.6 |
| Moore et al ¹³ | 105 | 120 |
| Silva et al ¹⁴ | 90 | 100 |
| Ogunyemi et al ¹⁵ | 95 | 120 |
| Anjalakshi et al ¹⁶ | | 120 |
| Langer et al ¹⁷ | 95 | 120 |

FIGURE 2

Effects of OHAs vs insulin on fasting glycemic control

Effect size metaanalysis plot [random effects]

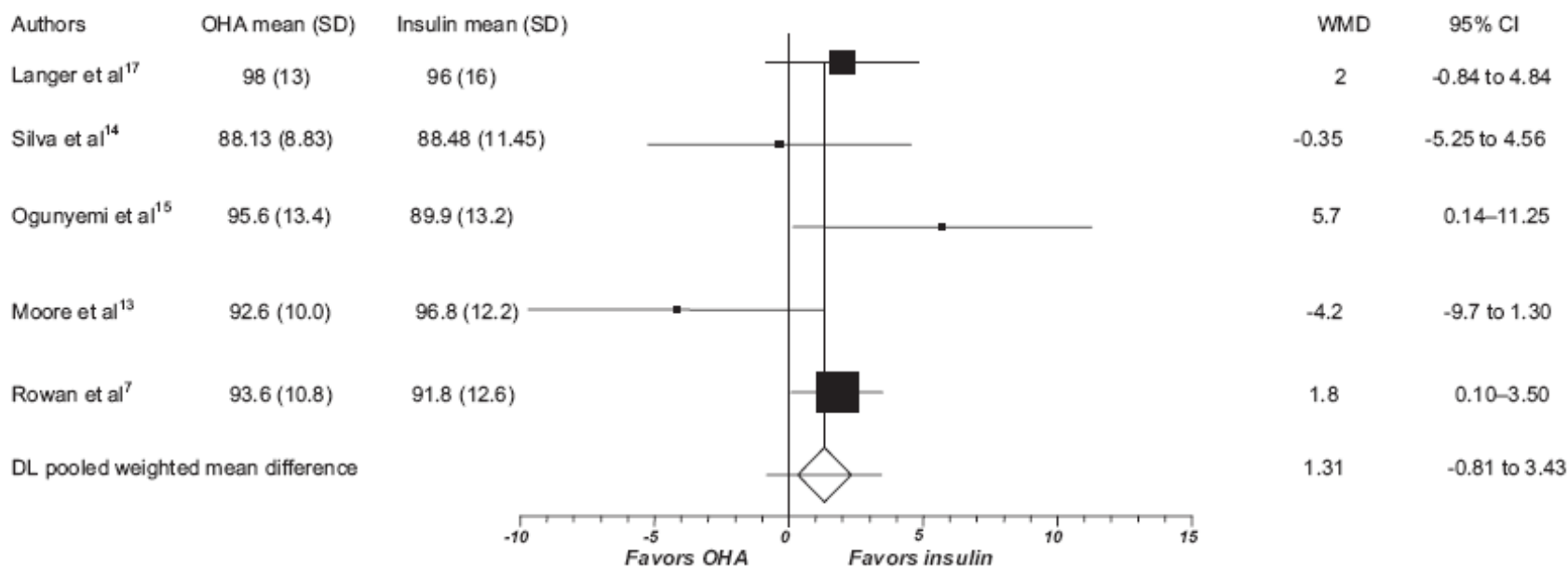


FIGURE 3

Effects of OHAs vs insulin on postprandial glycemic control

Effect size metaanalysis plot [random effects]

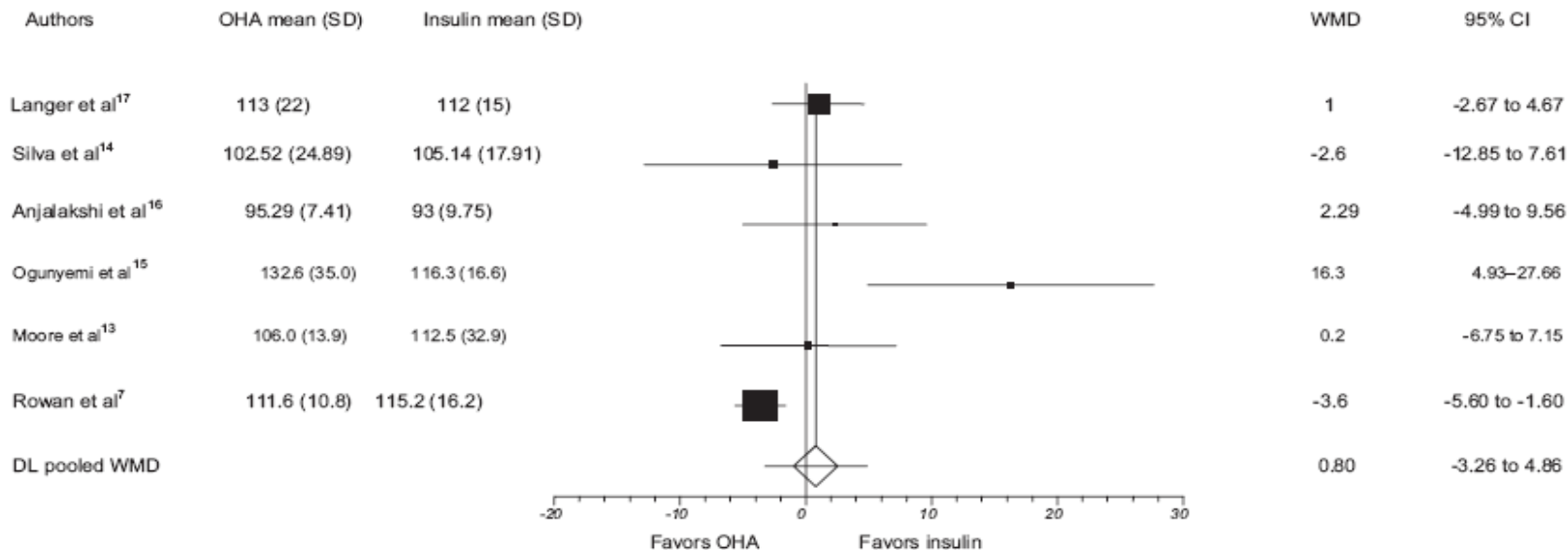


FIGURE 4

Effects of OHAs vs insulin on neonatal hypoglycemia

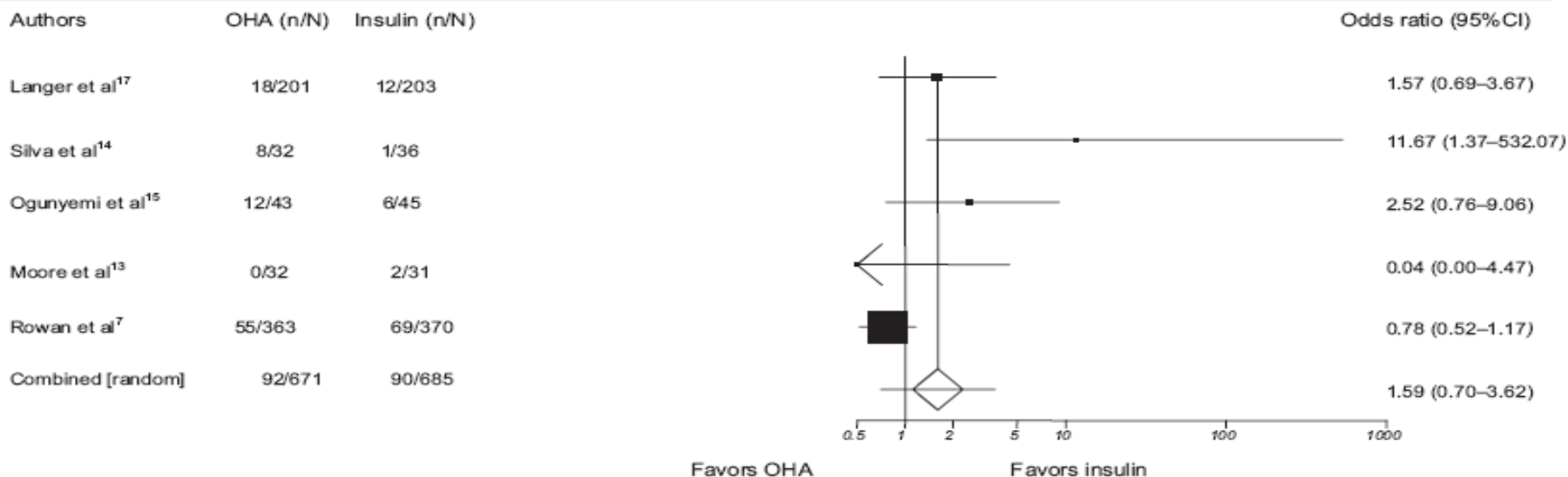


FIGURE 5

Effects of OHAs vs insulin on birthweight

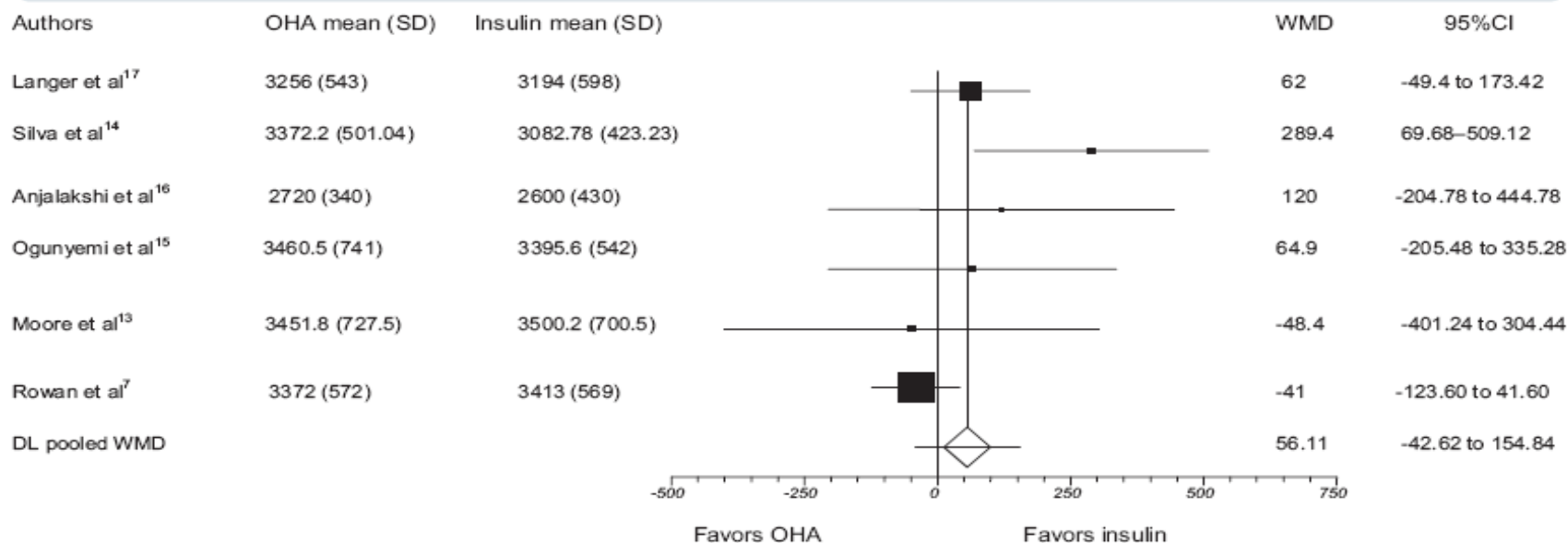


FIGURE 6

Effects of OHAs vs insulin on LGA babies

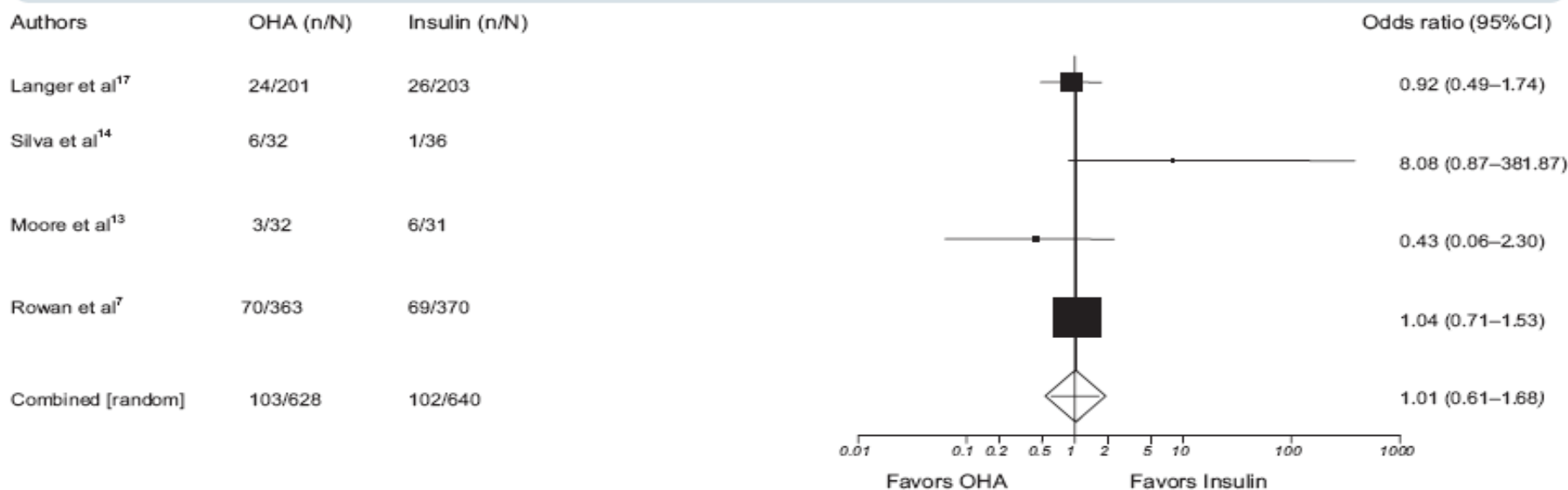
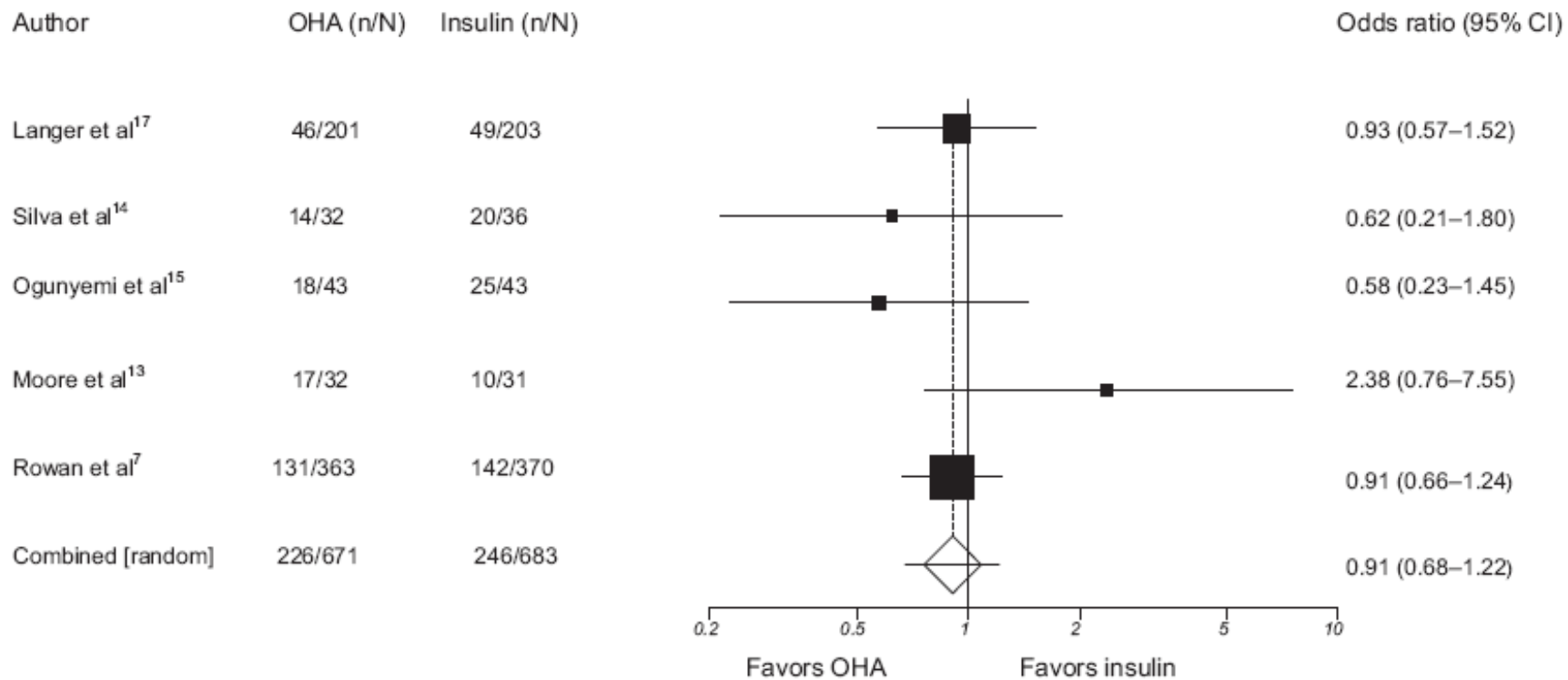


FIGURE 7

Effects of OHAs vs insulin on cesarean section rates



OBSTETRICS

Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis

Jaya Saxena Dhulkotia, MBBS, MD, MRCOG; Bolarinde Ola, MB BS, MD, MRCOG;
Robert Fraser, MB ChB, MD, FRCOG; Tom Farrell, MB ChB, MD, FRCOG

- GDM yönetiminde ;OAH kullanan grup ile insulin kullanan grup arasında,maternal açlık ve postprandial glisemi,neonatal hipoglisemi,yenidoğan kilosunu,LGA bebek ve sezaryen oranları bakımından anlamlı fark gösterilmemiştir.

Gliburid versus Metformin

Maternal kilo alımı metformin grubunda daha düşük (10.3 kg vs 7.6 kg; P=.02)

Silva JC. Int J Gynaecol Obstet. 2010

İnsülin ihtiyacı gerektiren tedavi başarısızlığı metformin grubunda daha yüksek (34.7% vs. 16.2%; P=.01)

Moore LE. Obstet Gynecol 2010

Diğer OAH ilaçlar

Akarboz

- Alfa glukosidaz inhibitörü , gastrointestinal sistemden emilimi azdır.
- GDM'de postprandial glukoz yükselişlerini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir ,ancak abdominal kramplara neden olur.
- Az bir miktarı sistemik olarak emilebileceği için, transplasental geçiş potansiyeli açısından ileri çalışmalar yapılmalıdır.
- Klinik etkinliğine yönelik veriler yetersiz

Diğer OAH ilaçlar

thiazolidin, glitinid (repaglinid, ve nateglinid) ve GLP-1 :
Deneysel çalışmalar .

- Rosiglitazon ve diğer thiazolidineonların fetusa etkileri hakkında minimal veri mevcuttur
- Rosiglitazonun 10-12 haftalar arasında insan plasentasından geçtiği ve fetal doku seviyelerinin maternal serum seviyelerinin yaklaşık yarısı kadar olduğu gösterilmiştir.
- GLP-1 agonistleriyle yapılan ex vivo insan plasenta perfüzyon çalışmalarında fetal tarafta minimal seviyeler saptanmıştır.
- Diğer OAH'lerin GD tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç var

Tip 2 diyabetli Gebelerde OAH Kullanım

Gebe olmayan tip 2 diyabetli hastalarda oral antidiyabetikler sıklıkla kullanılır.

- Ancak, yeterli glisemik kontrol ve fetal ve neonatal etkileri konusundaki endişeler nedeniyle bu ilaçların gebe kadınlarda kullanımı kısıtlanmıştır

Tip 2 diyabetli Gebelerde OAH Kullanım

- İnsulin tedavisiyle karşılaştırıldığında bazı kadınlarda oral antihiperglisemik ajan kullanımı, daha iyi hasta uyumu nedeniyle glisemik kontrolü daha iyi sağlayabilir ?;Ancak bu hipotez henüz klinik olarak test edilmemiştir.
- Tip 2 diyabetli gebelerde çalışmalar çok az sayıdadır.

Tip 2 diyabetli Gebelerde OAH Kullanım

- Gliburidin erken veya geç gebelikte zararlı etkilerinin olmadığı ve glisemik kontrol sağlamada etkili olduğu gösterilmiştir.
- Birkaç gözlemsel çalışmada pregestasyonel diyabette metformin kullanımıyla ilgili genel olarak iyi sonuçlar bildirilmiştir.
- Bir metaanalizde de metforminin ilk trimesterde alınmasının major malformasyon riskini artırdığına dair hiçbir bulgu saptanmamıştır.
- Diğer oral antihiperglisemik ajanlarla ilgili çok az sayıda çalışma vardır.

Oral anti-diabetic agents for women with pre-existing diabetes mellitus/impaired glucose tolerance or previous gestational diabetes mellitus.

Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;(10):]

Tieu J, Coat S, Hague W, Middleton P.

- Bilinen diyabeti ,bozulmuş glikoz toleransı yada daha önceki gebeliğinde gestasyonel diyabeti olan kadınlarda OAH kullanımını konusunda kanıt ve öneriler oluşturacak çok az randomize çalışma vardır.
- Bu grupta kullanım önerileri için geniş randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

Sonuçlar

- GDM yönetiminde; İnsulinle karşılaştırıldığında **gliburid**, ve **metformin** kullanımının istenmeyen maternal veya neonatal sonuçlarda artışa neden olduğuna dair tutarlı herhangi bir kanıt bulunmamıştır
- Ancak; klinik sonuçların ölçüm şekilleri bakımdan çalışmalar arasında tutarsızlıklar olması ve veri eksiklikleri nedeniyle kesin sonuçlara ve önerilere varmak zordur.

Sonuçlar

- Eldeki veriler **gliburid ve metformin** gibi oral antihiperglisemik ajanların şimdilik sadece gestasyonel diyabeti olan ve tek başına diyet ile yeterli tedavi edilemeyen hastalarda insuline güvenli ve etkili alternatif olabileceğini göstermektedir.
- Oral antihiperglisemikler diyet tedavisinin başarısız olduğu ve insülin kullanmayı reddeden veya uyum sağlayamayan gebelerde mantıklı bir alternatif olarak kullanılabilir.
- Oral antihiperglisemikler her kadında, özellikle erken gebelikte şiddetli hiperglisemisi olan kadınlarda ve obeslerde insülin kadar etkili değildir

Sonuçlar

- Çalışmalar her ne kadar cesaret verici olsa da, GDMLi kadınların tedavisinde **gliburid veya metformin kullanılması etkinlik ve güvenilirlikleri daha iyi kanıtlanana kadar önerilmiyor**
- FDA tarafından onaylanmamıştır.

Sonuçlar

- **ADA** ;OAH ajanların erken gebelikte güvenle kullanımı kesin olarak kanıtlanmamış olduğu için, tip 1 ve tip 2 diyabetli kadınlarda ve normogliseminin tek başına medikal beslenme tedavisiyle sağlanamadığı gestasyonel diyabetli kadınlarda **insulin** kullanılmasını önermektedir.
- **ACOG** ;gebelikte OAH kullanımının **sınırlı ve kişisel** olmasını ve güvenlik ve etkinlik ile ilgili daha fazla veri elde edilene kadar insulin kullanımını önermektedir.



Sonuç

Gliburid GD tedavisinde etkin ve güvenilir bir oral antidiyabetik olarak gözükmemekte

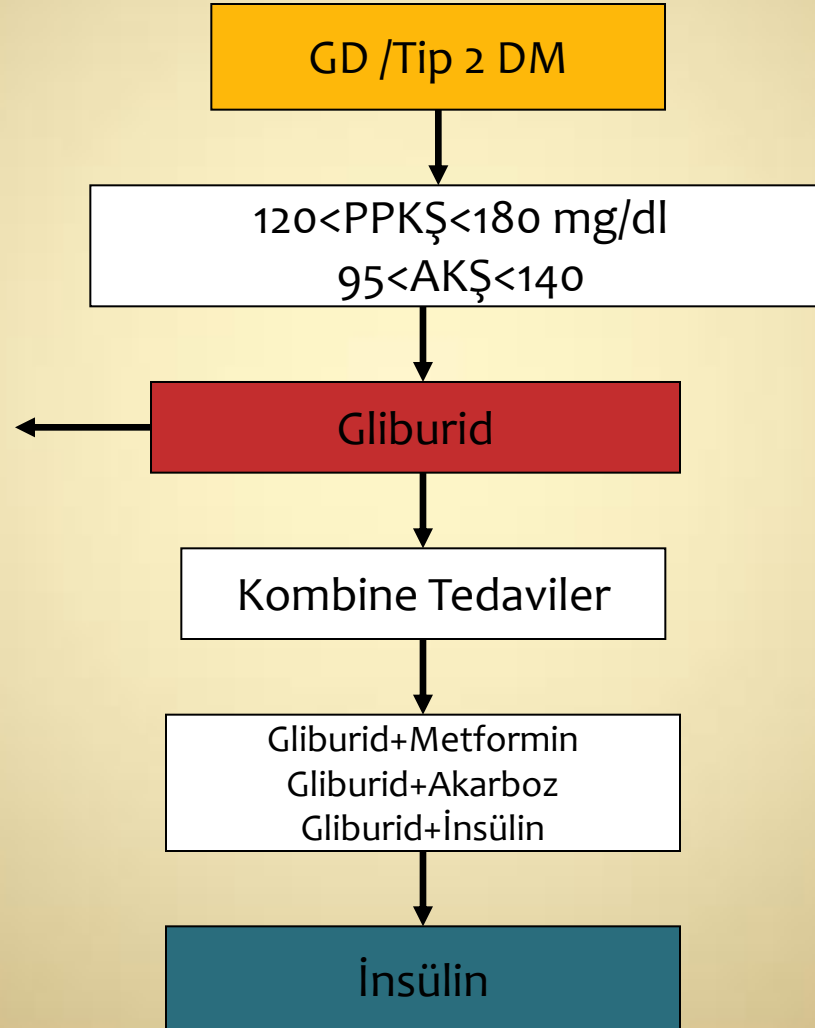
Metformin klinik etkinliğine yönelik veriler yetersiz

Akarboz klinik etkinliğine yönelik veriler yetersiz

Her üç ilacın da gebelik kategorisi B

Diğer OAD'lerin GD tedavisinde etkinlik ve güvenilirliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç var

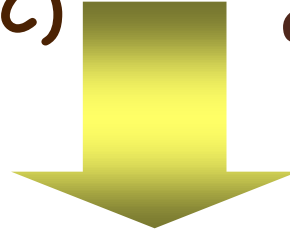
Gestasyonel diyabet tedavi algoritmaları oral antidiyabetikleri de kapsayacak şekilde yeniden düzenlenmeli



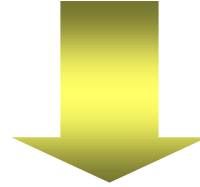
Patogenezis

İnsülin rezistansı (%33-50)
(perifer dokular, KC)

Artmış Beta-hücre
aktivitesi



- İnsülin-aracılı glukoz kullanımında %50 azalma
- İnsülin sekresyonunda % 200-250 oranında artma



Beta hücre aktivitesinde azalma

| Sınıf | Etkinlik süresi (saat) | Açlık plazma glukozunda azalma (mg/dl) | HbA1C de azalma (%) | t ½ (s) | Yan etkiler |
|-----------------------------------|------------------------|--|---------------------|---------|-------------------------------|
| <i>Sulfonilüreler</i> | | 60-70 | 1.5-2 | 10 | Hipoglisemi, kilo artışı |
| Klorpropamid | 24-72 | | | | |
| Glipizid | 24 | | | | |
| Glyburid | 12-24 | | | | |
| <i>Meglitinidler</i> | | | | | |
| Repaglinid | ? | 60-70 | 1.5-2 | 4 | Hipoglisemi, kilo artışı |
| Netaglinid | - | | | | |
| <i>Biguanidler</i> | | | | | |
| Metformin | 6-12 | 60-70 | 1.5-2 | 6.2 | GİS semptomları |
| <i>Thiazolidinedionlar</i> | | | | | |
| Pioglitazon | >24 | 60-70 | 1.5-2 | 3-7 | Kilo artışı, sıvı retansiyonu |
| Rosiglitazon | >24 | | | 3-4 | GİS semptomları |
| <i>α-Glukozidaz inhibitörleri</i> | | | | | |
| Akarboz | ? | 35-40 | 0.7-1 | 2 | |
| Miglitol | ? | 20-30 | 0.7-1 | | |

- **Gliburid** GD tedavisinde etkin ve güvenilir bir oral antidiyabetik olarak gözükmemekte
- **Metformin** klinik etkin ancak güvenilirliğe yönelik veriler yetersiz

- Gliben protokolü Langer'in çalışmasındaki gibi planlandı.
- İlaç kahvaltıdan 20 dk önce verildi. Gliben tedavi protokolü aşağıdaki gibidir:
- 1.hafta: 2,5 mg gliben ile başlanır. İstenen kan glikoz değerleri elde edilemezse,
- 2.hafta: 5 mg gliben verilir. Yine hedeflenen değerlere ulaşılmazsa,
- 3.hafta: 10 mg glibene geçilir.Kan şekeri değerleri normale inmiyorsa,
- 4.hafta: 15 mg gliben verilir. Bu dozda da hedeflenen değerler elde edilemezse,
- 5.hafta: 20 mg gliben verilir. Bu doz, ilacın gebeye verdiğimiz maksimum günlük dozudur.

- İki hafta maksimum gliben dozuna rağmen, bakılan tüm kan
- şekeri değerlerinin %20'sinden fazlasında, AKŞ > 90 mg/dl, PP2'nci
- saat > 120 mg/dl seyrettiği durumda gliben bırakılıp, insülin
- tedavisine geçildi.

Gestasyonel Diyabet

AKŞ < 95mg/dl
PPKŞ < 120 mg/dl
HbA1c < %6.5

Evet

Diyet-Egzersiz

Hayır

95mg/dl < AKŞ < 140mg/dl
120mg/dl < PPKŞ < 180mg/dl
%6.5 < HbA1c < % 8mg

Evet

OAD
(Gliburid, metformin)

Hayır

AKŞ > 140mg/dl
PPKŞ > 180mg/dl
HbA1c > %8

Evet

İnsülin

Doz ve Uygulama

1. 2.5 mg(sabah)
 2. İlk hafta 2,5 mg artış
 3. +5 mg(akşam)
 4. +5mg (sabah)
 5. +5 mg (akşam)
- Maksimum 20 mg/gün