

# **Gestasyonel Diabetes Mellitus'da tedavi prensipleri ve doğum zamanlaması**

**Prof. Dr. Semih ÖZEREN**

# İnsidans

- En sık görülen medikal komplikasyondur.
- %3-6 gebelikte görülür.
- Vakaların %90' ında gestasyonel diabetes mellitus (GDM) vardır.
- GDM' lu hastaların %50' sinde 20 yıl içinde overt DM gelişir.

## Diabetes Mellitus'un Priscilla White Sınıflaması

Class	Özellikler
Class A1	Normal açlık plazma glukozu (<105 mg/dl) ve normal postprandial glukoz seviyesi (<120 mg/dl) ile birlikte anormal glukoz tolerans testi varlığı. Yalnız diyetle kontrol altına alınan GDM
Class A2	Anormal glukoz tolerans testi ile birlikte anormal açlık ve postprandial glukoz seviyeleri varlığı İnsülin ve diyetle tedavi edilen GDM (hipertansiyon, polihidramnios, makrozomi, veya önceden ölü doğumla komplike GDM)
Class B	İnsülinle tedavi edilen diabetik 20. Yaştan sonra başlamış ve süresi 10 yıldan az overt diabetes,
Class C	İnsülinle tedavi edilen diabetik 10-19.yaş arasında başlamış ve süresi 10-19 yıl olan overt diabetes,
Class D	İnsülinle tedavi edilen diabetik Juvenil başlangıçlı veya süresi 20 yıl veya daha fazla olan diabet.
Class F	Nefropati ile birlikte Diabetes
Class R	Retinopati ile birlikte Diabetes
Class M	Kardiomyopati ile birlikte Diabetes
Class T	Renal transplantasyon yapılmış hastalarda Diabetes

# Diabet Sonuçları

Maternal	Fetal	Yenidoğan	Çocuk/Erişkin
Doğum travması	LGA	RDS	Obezite
Ketoasidoz	Ölü doğum	Hipoglisemi	Tip 2 DM
Preeklampsi	Doğum travması	Hipokalsemi	Metabolik sendrom
Tip 2 DM		Hipomagnezemi	
Metabolik sendrom		Polisitemi	
		Hiperviskozite	
		Hiperosmolarite	
		Kardiyomiyopati	

# Hiperglisemi

- Maternal glukoz seviyelerinin kontrolü perinatal prognozu anlamlı olarak düzeltir.
- Yemeklerden hemen sonrası hariç tutulmak üzere seviye 100 mg/dl altında tutulmalıdır.
- Maternal hiperglisemi ve kan şekerindeki hızlı flüktuasyonlar fetal kompartmanda da benzer değişikliklere yol açar.
- Fetal hiperglisemi  $\beta$  hücre hiperplazisi ve hiperinsülinemiye yol açar.
- Herhangi bir dönemde gelişen maternal ketoasidoz fetal ölüme neden olabilir.

# TEDAVİDE HEDEFLER

- Annede glisemik kontrol sağlanması
  - Açlık kan şekeri  $\leq 95$  mg/dl
  - Tokluk 1. st kan şekeri 100-140 mg/dl (tercihen  $\leq 120$  mg/dl)
  - 2. st kan şekeri 90-120 mg/dl
  - HbA1C  $\leq 6.5$  (tercihen  $\leq 6.0$ )
- Fetal akibetin iyileştirilmesi
- Fetal/maternal olumsuzlukların önlenmesi

# İzlem

- Bakımın en önemli unsuru periyodik glukoz tayinleridir. Haftada 1-2 kez set halinde (açlık, kahvaltıdan 1 veya 2 saat sonra ve öğle yemeğinden 1-2 saat sonra) glukoz tayini yapılır.
- Hastaların önemli bir kısmında hiperglisemi gelişir. GDM' da hangi değerlerin yüksek kabul edileceği hususunda fikir birliği yoktur ancak genel olarak overt DM' u olan ve insülin kullanan hastalardaki eşik değerleri baz alınır. Bu değerler açlık 100, PP 120 mg/dl üstündeki değerlerdir

☀ GDM takibinde postprandial 1. saat glukoz?  
2. saat glukoz?

2. saat monitorizasyonu yapılanlarda:

- insülin başlanması
- makrozomi
- LGA
- sezaryen oranı



*(anlamlı olmamakla beraber daha fazla)*

# İZLEM

✿ Optimal kan şekeri takip sıklığı belirlenmemiştir !

ACOG Practice Bulletin 2001; No: 30

✿ Hastanın kendisinin günde 4 kez KŞ bakması:

- Sezaryen sayısı
- Makrozomi
- Omuz distosisi
- Neonatal hipoglisemi



ACOG Practice Bulletin 2001; No: 30

De Veciana M, et al. N Engl J Med 1995; 333: 1237-41

# İZLEM

## ■ Postprandial değerler

makrozominin ve diğer kötü perinatal sonuçların belirlenmesi açısından daha yararlıdır.

- ✿ Tedaviye uyum neonatal hipoglisemi ve makrozomi oranını azaltır.
- ✿ Yine de, ort. KŞ <105 mg/dl tutulsa da neonatal hipoglisemi ve fetal makrozomi oranı normal popülasyondan yüksek.

# DİYABET TEDAVİSİ

- Tıbbi beslenme tedavisi (TBT)
- Egzersiz
- İlaç tedavisi
  - Oral antidiyabetikler
  - İnsülin

EĞİTİM

# Diyet

- Eugliseminin idamesi için tek başına diyet ve insülin yeterli değildir.
- Fiziksel aktivite ve stress de kontrol altına alınmalıdır.
- Hastalara 3 ana, 3 ara öğün verilir ve ideal ağırlığa göre 30-35 kcal/kg'lık bir diyet verilir.
- Diyet %40-45 KH, %20-25 protein ve %30-40 yağ içermelidir.

Gebelerin %35'i önerilen sınırlarda, % 22'si önerilenden az, %43'ü önerilenden fazla kilo alıyor...

Schiev LA, Matern Child Health, 1998

Riskli kişilerde diyet önerileri için zamanlama; ilk trimester !

Aşırı kalori kısıtlaması = <1500 kalori veya %50 kısıtlama

Obez gebede öneri

- 1600-1800 kalori veya %33 kısıtlama ketoza neden olmaz
- ADA önerisi: 1800 kalori / %30-33 kısıtlama

Reader DM, Diabetes Care, 2007

	<b>Normal</b> (BKI 19.8-25 kg/m <sup>2</sup> )	<b>Kilo fazlası</b> (BKI 25-30 kg/m <sup>2</sup> )	<b>Obez</b> (BKI ≥30 kg/m <sup>2</sup> )
Gebelikte önerilen artış (kg)	11.4-15.9	6.8-11.4	6.8
Enerji alımı (kcal/kg)	30-35 Zayıf: 35-40	25-30	23-25

Table 3—Dietary reference intakes for pregnancy

Nutrient	RDA or AI* for pregnancy
Energy	+340 kcal/day second trimester +452 kcal/day third trimester
Carbohydrate	175 g/day
Total fiber	28 g/day*
Linoleic acid	13 g/day*
$\alpha$ -Linolenic acid	1.4 g/day*
Protein (g $\cdot$ kg <sup>-1</sup> $\cdot$ day <sup>-1</sup> )	1.1 (additional 25 g/day)
Total water	3.0 l/day (~12 cups)
Sodium	1.5 g/day*
Potassium	4.7 g/day*
Calcium	1,000 mg/day
Phosphorus	0.7 g/day
Magnesium	350 mg/day
Copper	1,000 $\mu$ g/day
Iodine	200 $\mu$ g/day
Iron	27 mg/day
Zinc	11 mg/day
Vitamin A	770 $\mu$ g/day retinol activity equivalents
Vitamin C	85 mg/day
Vitamin D	5 $\mu$ g/day*
Vitamin E	15 mg/day
Vitamin K	90 $\mu$ g/day*
Thiamin	1.4 mg/day
Riboflavin	1.4 mg/day
Niacin	18 mg/day
Vitamin B6	1.9 mg/day
Folate	600 $\mu$ g/day
Vitamin B12	2.6 $\mu$ g/day

From the Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (20). \*AI, adequate intake; RDA, recommended dietary allowance.

# Tıbbi beslenme tedavisi (TBT)

- %30-90 GDM hastada primer/ yeterli tedavi
- Kalori / karbonhidrat kısıtlaması
  - Kilo kontrolü ve normoglisemi
    - Enerjinin %35-40'ı karbonhidrattan...
  - Ketozis !!
    - Mental gelişim / IQ
- Yemek planı
  - Bireyselleştirilmiş / kültürel uyumu iyi
  - Deneyimli kişi tarafından planlanmış

# Egzersiz

- Optimal sıklık ve yoğunlukla ilişkili veri yok
  - 15-30 dk yeterli
- Hafif, zorlayıcı olmayan (Yürüme, yüzme, üst beden egzersizleri)
- Anne uterus kontraksiyonlarını izlemeli
- Gebelik öncesi aktivite devam ettirilebilir / Yeni-ağır egzersize başlanmamalı

Diyet ve egzersiz

1-2 hafta



Farmakoterapi

Takip: 34. Haftaya dek 2  
haftada bir, sonra  
haftada bir

# İlaç tedavisi

- Oral antidiyabetikler
- İnsülin

# TERCİH ; ORAL ANTİDİYABETİK ?

Evet	Hayır
Kullanımı kolay, eğitim gerektirmez, kolay muhafaza edilir	Uzun vadede neler olur ????
Hasta tarafından tercih edilir	
Maliyeti daha düşük	
Patofizyolojiye uygun Metformin: İnsülin direnci Sülfonilüre: Beta hücre yetersizliği	
Teratojenite riski artmıyor Metformin : B Gliburid: C	

	İlaç	Gebelik kategorisi
<b>Oral antidiyabetik</b>		
Biguanid	Metformin	B
Sulfonilüre	Gliburid (Glibenklamid)	C
Tiazolidinedionlar	Roziglitazon	C
Alfa glukozidaz inh.	Akarboz	B

**TABLO 7.1: İnsülin salgılatıcı ilaçlar**

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
<b>A. Sulfonilüreler (II. Kuşak SU)</b>			
Glipizid	Minidiab 5 mg tb	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salınımlı formu	Glucotrol XL 2.5, 5, 10 mg tb	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	Diamicron, Betanorm, Oramikron, Glumikron, Glikron 80 mg tb	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salınımlı formu	Diamicron MR 30, 60 mg tb, Betanorm MR, Efikas MR, Hipoglis 30 mg tb	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	Gliben, Dianorm 5 mg; Diyaben 3.5 mg tb	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	Amaryl, Diaglin, Diamepid, Glimax, Glirid, Sanprid 1, 2, 3, 4 mg; Mepiriks 1, 2, 3 mg; Tideca 6, 8 mg tb	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	Glutril 25 mg tb	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	Glurenorm 30 mg tb	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
<b>B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)</b>			
Repaglinid	Diafree, Novonorm, Novade 0.5, 1, 2 mg tb	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	Dialix, Teglix 120 mg; Incuria, Starlix, 120, 180 mg; Naglid 60, 120 mg tb	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce

**TABLO 7.3: İnsülin duyarılaştırıcı ilaçlar**

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
<b>A. Biguanidler</b>			
Metformin	Glucophage, Metfull eff 500, 850, 1000 mg; Glifor, Diaformin, Glange, Gluforce, Matofin 850, 1000 mg; Gluformin retard, Glukofen retard 850 mg; Glukofen 1000 mg tb	500-2550 mg	Günde 1-3 kez, yemekte veya tok karnına
Metformin uzun salınımlı	Diaformin XR, Glifor SR, Matofin XR 500 mg; Glucophage XR <sup>(*)</sup> , Glumetza <sup>(*)</sup> 500, 1000 mg tb	500-2000 mg	Günde 1 kez, yemekte veya tok, tercihen akşam
<b>B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)</b>			
Pioglitazon	Actos 15, 30 mg; Dialic 15, 30, 45 mg eff; Dropia, Glifix, Pioforce, Piogtan, Piondia 15, 30, 45 mg tb	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

<sup>(\*)</sup>Ülkemizde yok.

**TABLO 7.4: Alfa glukozidaz inhibitörleri**

Jenerik adı	Ticari adı	Günlük doz	Alınma zamanı
Akarboz	Acaris, Acnor, Arokan, Glucar, Glucobay, Glynose 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 3 kez, yemeklerde ilk lokma ile birlikte
Miglitol <sup>(*)</sup>	Glyset 50, 100 mg tb	25-300 mg	Günde 1-3 kez, yemeğin başlangıcında

<sup>(\*)</sup>Ülkemizde yok.

# Gliburid (Glibenklamid)

- Plasentadan geçişi az
  - Tolbutamid %21.5, Klorpropamid %11, gliburid %3.9
- Dolaşımında %99.8 proteine bağlı, yarı ömrü çok kısa
- Gebe olmayan kadına kıyasla aynı dozla sağlanan plazma düzeyi %50
- Fetus-maternal geçiş:
  - BCRP, MPR1, P-glikoprotein
  - Fetusta teratojenite ve yan etki riski azalıyor

# Gliburid (Glibenklamid)

- GDM olgularında (n= 404) insülinle kıyaslandığında
  - glisemik kontrol üzerine benzer etki,
  - %4 olguda insüline geçiş mecburiyeti,
  - LGA oranı (%12 ve %13) ve yenidoğana ilişkin problemler benzer oranda

Langer O et al, NEJM, 2000

- Diğer çalışmalarda
  - insülin ihtiyacı oranı %16-19
  - makrozomi ve hipoglisemi oranı bazı çalışmalarda gliburidle, bir çalışmada insülinle daha fazla oranda

Maymone AC, Expert Opin Drug Saf, 2011

Metaanaliz: 745 gliburid x 637 insülin

Makrozomi, doğum tartısı, LGA oranı, prematürite, yoğun bakım ünitesine yatış, neonatal hipoglisemi bakımından fark yok

Moretti ME, Ann Pharmacother, 2008

# Metformin

- Placentadan geçişi var
  - Moleküler kütlesi düşük, proteine bağlanmaz, hidrofilik
- Placentada taşınma; BCRP ve P-glikoprotein
- Fetal dolaşımında annenininkinin %40-50'si
- Placentada birikimi az (maternal dolaşıma göre <%20)

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\*

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Metformin is a logical treatment for women with gestational diabetes mellitus, but randomized trials to assess the efficacy and safety of its use for this condition are lacking.

#### METHODS

We randomly assigned 751 women with gestational diabetes mellitus at 20 to 33 weeks of gestation to open treatment with metformin (with supplemental insulin if required) or insulin. The primary outcome was a composite of neonatal hypoglycemia, respiratory distress, need for phototherapy, birth trauma, 5-minute Apgar score less than 7, or prematurity. The trial was designed to rule out a 33% increase (from 30% to 40%) in this composite outcome in infants of women treated with metformin as compared with those treated with insulin. Secondary outcomes included neonatal anthropometric measurements, maternal glycemic control, maternal hypertensive complications, postpartum glucose tolerance, and acceptability of treatment.

#### RESULTS

Of the 363 women assigned to metformin, 92.6% continued to receive metformin until delivery and 46.3% received supplemental insulin. The rate of the primary composite outcome was 32.0% in the group assigned to metformin and 32.2% in the insulin group (relative risk, 0.99; 95% confidence interval, 0.80 to 1.23). More women in the metformin group than in the insulin group stated that they would choose to receive their assigned treatment again (76.6% vs. 27.2%,  $P < 0.001$ ). The rates of other secondary outcomes did not differ significantly between the groups. There were no serious adverse events associated with the use of metformin.

#### CONCLUSIONS

In women with gestational diabetes mellitus, metformin (alone or with supplemental insulin) is not associated with increased perinatal complications as compared with insulin. The women preferred metformin to insulin treatment. (Australian New Zealand Clinical Trials Registry number, 12605000311651.)

From National Women's Health, Auckland City Hospital, Auckland (J.A.R.); the National Institute of Public Health and Mental Health Research, Faculty of Health and Environmental Sciences, Auckland University of Technology, Auckland (W.G.); the Department of Pediatrics, University of Auckland, Auckland City Hospital, Auckland (M.R.B.); and the Diabetes Centre, Christchurch Hospital, Christchurch (M.P.M.) — all in New Zealand; and the Department of Obstetrics, Women's and Children's Hospital, University of Adelaide, Adelaide, Australia (W.M.H.). Address correspondence to Dr. Rowan at National Women's Health, SMO Room, 9th Floor Support Bldg., Auckland City Hospital, Grafton, Auckland, New Zealand, or at jrowan@internet.co.nz.

\*The investigators in the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) Trial are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2008; 358:2003-15.  
Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society

## “MiG trial”, 2008

- Neonatal komplikasyonlar (neonatal hipoglisemi, respiratuar distres, fototerapi ihtiyacı, doğum travması, 5. dk Apgar <7, prematürite)
- Glisemik kontrol
- Kord insülin düzeyi farklı değil
- Metforminle yenidoğan hipoglisemi prevalansı ve annede kilo alımı daha az,
- Metformin grubunda insülin ihtiyacı gelişen hasta %46.3 !!

# Gebelik öncesi metformin: PKOS

Gebelik öncesi ve gebelik esnasında metformin kullanımı :

- Malformasyon artışı yok
- Ağır neonatal hipoglisemi yok
- İlk trimesterde spontan abortus oranında azalma var
- GDM oranında azalma var

Maymone AC, Expert Opin Drug Saf, 2011

Doğumdan 18 ay sonra büyüme, motor aktivite ve davranış üzerine etki yok

Glueck CJ, Hum Reprod, 2004

# Gliburid (Glibenklamid) x Metformin

- Her iki ilaç iyi tolere ediliyor
- Yeterli glisemik hedefe ulaşmada yetersizlik
  - metforminle daha sık (2.1 kat) (n=149)

Moore LE, Obstet Gynecol, 2010

- Eşit (n=72)

Silva JC, Int J Gynaecol Obstet, 2010

- Metformin grubunda maternal kilo alımı daha az

Silva JC, Int J Gynaecol Obstet, 2010

# Hangisi üstün ?

- Metformin
  - Hipoglisemi riski yok, annenin kilo artışını sınırlar
  - FDA kategori: B
- Gliburid
  - Daha etkili KŞ kontrolü (daha insüline geçiş oranı)
  - FDA kategori: C

Doğurganlık çağındaki 488.000 kadından 77.000'ine Kategori D veya X ilaç yazılıyor, bu kişilerin kontrasepsiyon uygulamama oranı >%50

Schwarz EB, Ann Intern Med, 2007

# İnsülin tedavisi

Daha esnek-yoğun tedavi imkanı

# GDMde insülin tedavisi:

## Kime gerekir?

n: 612, %52.8 insülin ihtiyacı gelişmiş;

- BKI yüksek,
- Daha önceki gebelikte GDM öyküsü var
- OGTT bazal değer yüksek
- Gebeliğin nispeten erken döneminde tanı konulmuş

Wong VW,

Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2011

**TABLO 8.1: İnsülin tipleri ve etki profilleri**

İnsülin tipi	Jenerik adı	Piyasa adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
Kısa etkili (Human regüler)	Kristalize insan insülin	Actrapid HM	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
		Humulin R			
Hızlı etkili (Prandiyal analog)	Glulisin insülin	Apidra	15 dk	30-90 dk	3-5 st
	Lispro insülin	Humalog			
	Aspart insülin	NovoRapid			
Orta etkili (Human NPH)	NPH insan insülin	Humulin N	1-3 st	8 st	12-16 st
		İnsulatard HM			
Uzun etkili(*) (Bazal analog)	Glargin insülin	Lantus	1 st	Piksiz	20-26 st
	Detemir insülin	Levemir			
Hazır karışım human (Regüler + NPH)	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	Humulin M 70/30	30-60 dk	Değişken	10-16 st
		Mixtard HM 30			
Hazır karışım analog (Lispro + NPL)	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin	Humalog Mix25	10-15 dk	Değişken	10-16 st
	%50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin	Humalog Mix50			
Hazır karışım analog (Aspart + NPA)	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	NovoMix 30	10-15 dk	Değişken	10-16 st

	İlaç	Gebelik kategorisi
<b>İnsülin</b>		
Konvansiyonel	Kristalize / NPH	B
Kısa etkili analog	Lispro / Aspart	B
	Glulisin	C
Uzun etkili analog	Glarjin	C
	Detemir	C

# İnsülin

- Bu değerlerin üstüne çıkıldığında insülin başlanır.
- Maternal glukoz seviyesi azaltıldığında fetal glukoz ve insülin seviyesi de azalır ve olası perinatal komplikasyonların insidansı düşer.
- 20 ünite NPH, 10 ünite regular insülin aynı şırıngaya çekilir ve her sabah kahvaltıdan önce SC enjekte edilir.
- Hasta 28. Gebelik haftasından önce teşhis edilmişse yukarıdaki dozun yarısıyla tedaviye başlanır. İnsülin tedavisi alan hastalar günde 4 kez kendi başlarına glukoz takibi yapmalıdır.

# İnsülin

- Kristalize insülin kahvaltıdan 2 saat sonraki değere, NPH ise öğle yemeğinden 2 saat sonraki değere yansır.
- Hastada öğleden sonraki değer normal ancak akşam veya açlık değeri yüksekse bölünmüş rejim önerilir.
- Örnek olarak; sabahları verilen doza ek olarak geceleyin 10 U NPH, 10 U regular insülin verilebilir.

# İnsülin

- Doz artımı yapılacaksa %20' den fazla artırılmaz ve eski dozda en 3 gün devam edilir.
- Bu grup hastalarda hipoglisemi mutad değildir ancak böyle bir olasılık hakkında bilgi verilmeli ve hipoglisemiye nasıl düzeltecekleri ( miks KH ve protein snacks) hakkında bilgi verilmelidir.

# Treatments for gestational diabetes

Nisreen Alwan<sup>1,\*</sup>, Derek J Tuffnell<sup>2</sup>, Jane West<sup>3</sup>

Editorial Group: [Cochrane Pregnancy and Childbirth Group](#)

Published Online: 8 JUL 2009

- Eight randomised controlled trials (1418 women) were included.
- Caesarean section rate was not significantly different when comparing any specific treatment with routine antenatal care (ANC) including data from five trials with 1255 participants (risk ratio (RR) 0.94, 95% confidence interval (CI) 0.80 to 1.12). However, when comparing oral hypoglycaemics with insulin as treatment for GDM, there was a significant reduction (RR 0.46, 95% CI 0.27 to 0.77, two trials, 90 participants). There was a reduction in the risk of pre-eclampsia with intensive treatment (including dietary advice and insulin) compared to routine ANC (RR 0.65, 95% CI 0.48 to 0.88, one trial, 1000 participants). More women had their labours induced when given specific treatment compared to routine ANC (RR 1.33, 95% CI 1.13 to 1.57, two trials, 1068 participants). The composite outcome of perinatal morbidity (death, shoulder dystocia, bone fracture and nerve palsy) was significantly reduced for those receiving intensive treatment for mild GDM compared to routine ANC (RR 0.32, 95% CI 0.14 to 0.73, one trial, 1030 infants).
- There was a reduction in the proportion of infants weighing more than 4000 grams (RR 0.46, 95% CI 0.34 to 0.63, one trial, 1030 infants) and the proportion of infants weighing greater than the 90th birth centile (RR 0.55, 95% CI 0.30 to 0.99, three trials, 223 infants) of mothers receiving specific treatment for GDM compared to routine ANC. However, there was no statistically significant difference in this proportion between infants of mothers receiving oral drugs compared to insulin as treatment for GDM.

## Authors' conclusions

- Specific treatment including dietary advice and insulin for mild GDM reduces the risk of maternal and perinatal morbidity. However, it is associated with higher risk of labour induction. More research is needed to assess the impact of different types of intensive treatment, including oral drugs and insulin, on individual short- and long-term infant outcomes.

# Makrozominin Önlenmesi

- Metabolik kontrol iyi olduğu zaman perinatal mortalite genel populasyondan yüksek değildir.
- Ancak vakaların önemli bir kısmında makrozomi önemli bir sorundur.
- Bahsedilen “ iyi kontrol ” tanımı yeterince açık değildir. Eşik değer için ortalamanın 2 standart sapma üstü kabul edilmektedir. Bu değerler aşılmadığı halde makrozomi gelişebilir. Bu yüzden GDM’ lu hastalara profilaktik insülin verilmesi gündeme getirilmiştir ancak bu konuda henüz yeterli bilgi birikimi yoktur.

# Uzun etkili analoglar

## Glarjin:

Asidik yapı neden ile enjeksiyon alanında ağrı nispeten fazla  
Glukoz deęişkenlięi ve nokturnal hipoglisemi riski az  
24 saate yakın, pik yapmayan etki

## Detemir:

Daha kısa süreli etki,  
Uzun dönemde kilo aldırıcı etki daha az

# Analoglar güvenli mi?

## Lispro:

Ortalama dozda kullanıldığında teratojenite yok

Buelke-Sam J, J Am Coll Toxicol, 1994

Plasentayı geçişi

Düşük dozda yok veya çok az

Jovanovic I, Diabetes Care, 1999

Yüksek dozda (75 u muadili) var

Boskovic R, Diabetes Care, 2003

Plasentada akümülyasyon var

Holcberg G, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004

Gebelikte retinopatıyı artırdığına dair şüpheler oldu...Bertaraf edildi...

Loukovaara S, Diabetes Care, 2003

# Analoglar güvenli mi?

## Lispro:

### Regüler insüline kıyasla

- Maternal hipoglisemik epizodlar daha az
- Postprandiyal hiperglisemi daha az
- HbA1c daha iyi
- Hastanın uyumu daha iyi
- Bebeğe antropometik ölçümler iyi
- S/C, doğumda gestasyonel hafta, preeklampsi, makrozomi oranı farklı değil
- Pregestasyonel diyabette malformasyon oranı artmıyor, daha az insülinle regülasyon mümkün

Torlone E, Acta Diabetolog, 2009

# Analoglar güvenli mi?

## Aspart:

- GDMde daha iyi glisemik kontrol, daha az hipoglisemi,  
Pettitt DJ, Diabetes Care, 2003  
Pettitt DJ, Diabet Med, 2007
- Pregestasyonel diyabette
  - Daha az major hipoglisemik epizod, major/minor nokturnal hipoglisemi oranı
  - Maternal sonuçları benzer
  - Fetal kayıp ve preterm doğum riskinde azalmaya meyilli veriler..  
Mathiesen ER, Diabetes Care 2007  
Hod M, Am J Obstet Gynecol, 2008

# Analoglar güvenli mi?

## Glarjin:

- Orta-yüksek doz kullanıldığında; Hayvan çalışmalarında abortus, intrauterin ölüm, ... Hipoglisemilerle ilişkilendirilmiş...

Hofmann T, In J Toxicol, 2002

- Mitojenik aktiviteye ilişkin şüpheler kanıtlanmadı
- Retinopatiyi kötüleştireceğine ilişkin şüpheler: NPH'dan farklı değil

Zib, Diabetes Obesity Metab, 2006

Chantelau E, Arch Physiol Biochem, 2008

## INSULIN GLARGINE USE DURING PREGNANCY

*Kevin M. Pantalone, DO; Charles Faiman, MD, FRCPC, MACE;  
Leann Olansky, MD, FACP, FACE*

### ABSTRACT

23 çalışma,

1001 pregestasyonel diyabet

insulin glargine during pregnancy, specifically addressing the issues and concerns surrounding mitogenicity, placental transfer, and maternal and fetal safety.

**Methods:** We performed a systematic literature search using MEDLINE and BIOSIS Previews up to March 2011.

**Conclusions:** Use of insulin glargine during pregnancy should be seriously considered in uncontrolled diabetes during pregnancy and in those patients taking insulin glargine before conception, because the benefits from improved glycemic control would be expected to outweigh any, as yet, unproven risks of insulin glargine exposure. (Endocr Pract. 2011;17:448-455)

**Table 1** Receptor binding, metabolic and mitogenic potency of currently used insulin analogs versus human insulin

Insulin type	Insulin receptor affinity	Metabolic potency	IGF-1 receptor affinity	Mytogenic potency (Saos/B10 cells)
Human insulin	100	100	100	100
Lispro	84 ± 6	82 ± 3	156 ± 16	66 ± 10
Aspart	92 ± 6	101 ± 2	81 ± 9	55 ± 22
Glargine	86	60 ± 3	641 ± 51	783 ± 13
Detemir	~ 18–46	~ 27	16 ± 1	~ 11

# Maliyet etkin ?

## Treating mild gestational diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis

Mika S. Ohno, MS; Teresa N. Sparks, MD; Yvonne W. Cheng, MD, MPH; Aaron B. Caughey, MD, PhD

**OBJECTIVE:** This study investigated the cost-effectiveness of treating mild gestational diabetes mellitus (GDM).

**STUDY DESIGN:** A decision analytic model was built to compare treating vs not treating mild GDM. The primary outcome was the incremental cost per quality-adjusted life year (QALY). All probabilities, costs, and benefits were derived from the literature. Base case, sensitivity analyses, and a Monte Carlo simulation were performed.

**RESULTS:** Treating mild GDM was more expensive, more effective, and cost-effective at \$20,412 per QALY. Treatment remained cost-effective when the incremental cost to treat GDM was less than \$3555 or if treat-

ment met at least 49% of its reported efficacy at the baseline cost to treat of \$1786

**CONCLUSION:** Treating mild GDM is cost-effective in terms of improving maternal and neonatal outcomes including decreased rates of preeclampsia, cesarean sections, macrosomia, shoulder dystocia, permanent and transient brachial plexus injury, neonatal hypoglycemia, neonatal hyperbilirubinemia, and neonatal intensive care unit admissions.

**Key words:** cost-effectiveness, decision analysis, gestational diabetes mellitus

Cite this article as: Ohno MS, Sparks TN, Cheng YW, et al. Treating mild gestational diabetes mellitus: a cost-effectiveness analysis. Am J Obstet Gynecol 2011;205:282.e1-7.

# OBSTETRİK YÖNETİM

- 20-22. haftalarda anomali taraması yapılmalıdır.
- Komplikasyonlar gelişmemişse antepartum testlere 36. haftada başlanır. Genellikle haftada 1-2 kez BPP yapılır.
- USG ile fetal gelişim, amnion sıvısı takibi, fetal ağırlık tahmini yapılır.
- GDM varlığı değil ama komplikasyonları erken doğum endikasyonudur.
- Pulmoner matürasyonda gecikme olduğu için terme yakın bir dönemde bile doğum yaptırılacaksa amniosentezle AC matürasyonu saptanmalıdır.

# OBSTETRİK YÖNETİM

- GDM tek başına C/S endikasyonu değildir ancak makrozomi, omuz distosisi ve CPD olasılığı yüzünden C/S endikasyonu geniş tutulmalıdır.
- Fetal ağırlık 4500 gm' dan fazla tahmin ediliyorsa, omuz distosisi öyküsü varsa hemen C/S yapılmalıdır.
- 4000-4500 gm arasında ise pelvis boyutları normale ve hasta multiparsa eylem denenir. (?)
- 38-39.haftada rutin doğum indüksiyonu önerenler vardır.
- Eylem iyi ilerliyorsa takibe devam edilir ancak ilerlemede yavaşlama varsa C/S yapılır.

# Sezaryen

- Yara yeri enfeksiyonu 2.7 kat fazla
- 1 BP felcini önlemek için 153 CS gerekir?
- Omuz distosisi riskini sıfırlamaz.

## **İyi kontrol edilen GDM' de (Class A1) yönetim**

- Klasik takip
- 40 haftayı geçmeyecek şekilde doğum

## **Vaskülopatisi olmayan insüline bağımlı diabette (Class A2 dahil) yönetim**

- 32. haftadan itibaren haftada 2 kez fetal iyilik hali için test (Biofizik profil/NST)
- 40 haftayı geçmeyecek şekilde doğum

## **Vaskülopatisi olan insülin-bağılı diabetin yönetimi**

- 28-32. haftada NST/BPP başlanır. UGR, oligo veya hipertansiyon varlığında Doppler
- 37-38. gebelik haftasında akciğer matüritesi mevcutsa: Doğum

Author, year	Type of study	Control group intervention/ protocol	Study group intervention/ protocol	Population	Key limitations of study	Key conclusions
Kjos, 1993 <sup>55</sup>	Randomized controlled trial	Expectant management	Induced at 38 weeks	GDMA2 Pre-gestational diabetics (6.5%)	Randomization process not described High rate of induction in control group	↓ macrosomia, ↓ birth weight in study group
Conway, 1998 <sup>53</sup>	Prospective cohort study with HC; protocol-based	Expectant management	US at 37-38 weeks CD if EFW>4,250gm Induced if LGA and EFW<4,250gm	GDMA1 GDMA2 Pre-gestational diabetics (8.6%)	No adjustment for confounders No stratified analysis for GDM class No power calculation	↑ CD, ↓ macrosomia, ↓ shoulder dystocia in study group
Lurie, 1996 <sup>58</sup>	Prospective cohort study with HC; protocol-based	Induced if EFW>4000gm CD if EFW>4,500gm (sub-group analysis: delivered > 40 weeks)	Induced at 38 weeks, CD if EFW>4,500gm	GDMA1 GDMA2	No adjustment for confounders No stratified analysis for GDM class Small number of subjects	↓ macrosomia, ↓ shoulder dystocia (only if compared to controls delivered after 40 weeks)
Lurie, 1992 <sup>57</sup>	Retrospective cohort study; groups based on gestational age at delivery	Induced if EFW>4000gm CD if EFW>4,500gm, delivery > 40 weeks	Induced if EFW>4,000g CD if EFW>4,500gm, delivery < 40 weeks	GDMA1 GDMA2 Stratified analysis	No adjustment for confounders Outcomes not clearly defined	↓ birth weight in GDMA2 patients delivering before 40 weeks
Peled, 2004 <sup>59</sup>	Retrospective cohort study comparing four protocol periods	HC A: Induced at 42 wks CD if EFW>4,500gm  HC B: Induced at 40 weeks if LGA CD if EFW>4,000gm  HC C: Induced at 40 weeks if LGA CD if EFW>4,000gm	Period D: Induced at 38 weeks if LGA CD if EFW>4,000gm	GDMA1 GDMA2	No adjustment for confounders Limited information on baseline characteristics Exclusion criteria not reported No stratified analysis for GDM class Long study period (19 years)	Decreasing rates of macrosomia and shoulder dystocia with level of intervention
Rayburn, 2005 <sup>56</sup>	Retrospective cohort study; protocol-based	Expectant management of GDMA1	Induction of GDMA2 at 38 weeks	GDMA2 versus GDMA1	Significant differences in baseline characteristics between groups Outcomes not clearly defined	No differences in maternal or neonatal outcomes
Marchiano, 2004 <sup>52</sup>	Retrospective cohort study	Trial of labor	Elective repeat CD	GDMA1 with previous CD	Results only generalizable to patients with previous CD	↑ macrosomia in elective CD group
Keller, 1991 <sup>54</sup>	Retrospective cohort study	Trial of labor		GDMA1 GDMA2	No adjustment for confounders Lack of appropriate comparison group Limited information on baseline characteristics	↑ shoulder dystocia with ↑ birth weight

# Doğum

- İdeal olarak, diabetik gebelerde terme yakın (38.haftanın bitiminden sonra) doğum gerçekleştirilmelidir.
- Preterm eylemde, maternal kan şekeri kontrolünü güçleştirerek ketoasidoza neden olabileceklerinden tokoliz amaçlı  $\beta$ -sympathomimetic kullanımı önerilmemekte.
- Benzer şekilde akciğer matürasyonu için kortikosteroid kullanımı da riskli olabilir.

# Doğum

- Klinik pratikte, Klas B ve C deki diabetli gebelerde, makrozomik bir infantı doğum travmasına maruz bırakmamak için sıklıkla terme yakın sezaryen uygulanmaktadır. Çeşitli büyük merkezlerde S/C oranı % 50-80 arasında değişmektedir.
- Fetus belirgin makrozomik deđilse ve serviks de uygunsa eylem indüksiyonu denenebilir.
- Daha ileri derecede diabeti olup, özellikle vaskülopatisi olan gebelerde, çoğu kez termden uzak bir dönemde doğum gerektiğinden, indüksiyonda başarısızlık ve S/C oranları yüksektir.

# Doğum

- Tahmini fetal ağırlık 4000 g üzerinde ise CS ile doğum önerilmektedir.
  - ACOG Practice Bulletin. Shoulder dystocia Number 40, 2002
- Yeterli eyleme rağmen servikal açılma ve inişin durması CPD yönünden uyarmalı.
- Uzamış 2. evre sonrasında doğan 4000 g üzeri bebeklerin % 25' inde omuz distozisi gelişmekte.
- Son iki durumda CS düşünölmelidir.

# Doğum

- Travay günü uzun etkili insülin uygulanmamalı, tercihen glukoz içeren infüzyon solüsyonları kristalize insülinle nötralize edilmelidir.
- Travayda belli aralarla kan Şekeri tayinleri yapılmalıdır ancak sıkı glisemik kontrol Őart değildir.
- Travay sırasında ve vaginal doğum/sezaryen' den sonra yeterli intravenöz hidrasyon uygulanmalı ve normoglisemiyi sağlamak için yeterli glukoz sağlanmalıdır.
- Doğumdan sonra ilk 24 saatte insülin ihtiyacı önemli ölçüde azalır, sonraki birkaç günde belirgin fluktuasyon gösterir.

# GDM' da rutin eylem indüksiyonu

- 40 haftadan önce ve 40 hf.dan sonra doğum yapan GDM' lu hastaların retrospektif incelenmesinde (40. haftaya kadar rutin fetal takip yok): İki grup arasında:
  - Perinatal sonuçlar
  - CS oranları
  - Omuz distozisi yönünden fark bulunmamıştır.
  - GDM' lu 40 hafta sonrası gebelerde vaginal doğum oranı % 75.8 olarak bulunmuştur.
  - Yazarlar diet ve insülinle tedavi edilen GDM' lu gebelerde 40 haftadan önce elektif indüksiyondan kaçınılmasını önermektedirler.

# SONUÇ

- Diyabetik hastalarda doğum yolunun seçimi tartışmalıdır.
- Diyabetik kadınlardan oluşan serilerde ağırlığı 4000 g üzeri fetuslarda omuz distozisi oranı yaklaşık %30' dur.
- Kjos ve ark. GDM' lu hastalarda 38.haftada eylem indüksiyonu ile CS oranlarını arttırmadan makrozomi ve omuz distozisi oranlarını azaltıldığını gösterdiler.

# Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health

Joanna Tieu<sup>1,\*</sup>, Andrew J McPhee<sup>2</sup>, Caroline A Crowther<sup>1,3</sup>, Philippa Middleton<sup>1</sup>

Editorial Group: [Cochrane Pregnancy and Childbirth Group](#)

Published Online: 11 FEB 2014

- There is strong evidence to support treatment for GDM. However, there is little consensus on whether or not screening for GDM will improve maternal and infant health and if so, the most appropriate protocol to follow.

## Authors' conclusions

- There was insufficient evidence to determine if screening for gestational diabetes, or what types of screening, can improve maternal and infant health outcomes.

# OBSTETRİK YÖNETİM

- Eylem indüksiyonu yapılacaksa insülin ve kahvaltı verilmez ve %5 dekstrozun normal salindeki çözeltisi 125 ml/saat hızında başlanır.
- 1-2 saatte bir glukoz ölçümü yapılır. Hedef kan şekerinin 70-120 mg/dl arasında tutulmasıdır. Kan şekeri 120 mg/dl' den fazlaysa kristalize insülin 10 ünite dozunda sıvıya eklenir.

# OBSTETRİK YÖNETİM

- Euglisemi sağlayabilmek için insülin dozu ayarlanır.
- Böylece neonatal hipoglisemi önlenmeye çalışılır.

<u>Kan şekeri (mg/dl)</u>	<u>İnsülin (U/saat)</u>
120-140	1
140-180	1.5
180-220	2
>220	2.5

Eylemde kan glukoz düzeyi 72-140 mg/dl arasında tutulursa neonatal hipoglisemi ve fetal distress insidansı anlamlı olarak azalır.

	ADA	ACOG	NICE
GDM intrapartum management	<p>Delivery during the 38th week is recommended unless obstetric considerations dictate otherwise.</p> <p>Prolongation of gestation past 38 weeks increases the risk of fetal macrosomia without reducing cesarean rates.</p>	<p>The timing of delivery in GDM remains relatively open. If estimated fetal weight is 4,500 g or more, cesarean delivery may be considered.</p>	<p>Induce/elective cesarean after 38 weeks if normally grown fetus; glucose monitoring hourly target 4–7 mmol/l if higher intravenous dextrose/insulin</p>

## Elective delivery in diabetic pregnant women

Michel Boulvain<sup>1,\*</sup>, Catalin M Stan<sup>2</sup>, Olivier Irion<sup>1</sup>

Editorial Group: [Cochrane Pregnancy and Childbirth Group](#)

Published Online: 23 APR 2001

- The participants in the one trial included in this review were 200 insulin-requiring diabetic women. Most had gestational diabetes, except 13 women with type 2 pre-existing diabetes (class B). The trial compared a policy of active induction of labour at 38 completed weeks of pregnancy, to expectant management until 42 weeks. The risk of caesarean section was not statistically different between groups (relative risk (RR) 0.81, 95% confidence interval (CI) 0.52 - 1.26). The risk of macrosomia was reduced in the active induction group (RR 0.56, 95% CI 0.32 - 0.98) and three cases of mild shoulder dystocia were reported in the expectant management group. No other perinatal morbidity was reported.
- The results of the single randomized controlled trial comparing elective delivery with expectant management at term in pregnant women with insulin-requiring diabetes show that induction of labour reduces the risk of macrosomia. The risk of maternal or neonatal morbidity was not different between groups, but, given the rarity of maternal and neonatal morbidity, the number of women included does not permit to draw firm conclusions. Women's views on elective delivery and on prolonged surveillance and treatment with insulin should be assessed in future trials.

Sabır ve dikkatiniz için teşekkür ederim.

Prof. Dr. Semih ÖZEREN