

GEBELİKTE İNSÜLİN STRATEJİSİ



Prof. Dr. Engin GÜNEY

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı



GEBELİKTE İNSÜLİN STRATEJİSİ

- ✓ İki hedef
- ✓ Primer koruma



GEBELİKTE DİYABETİN ETKİLERİ

➤ Diyabetik retinopati

- Proliferatif retinopatiye ilerleme:
- Hafif: %6
- Orta: %18
- Ciddi: %38



➤ Diyabetik nefropati

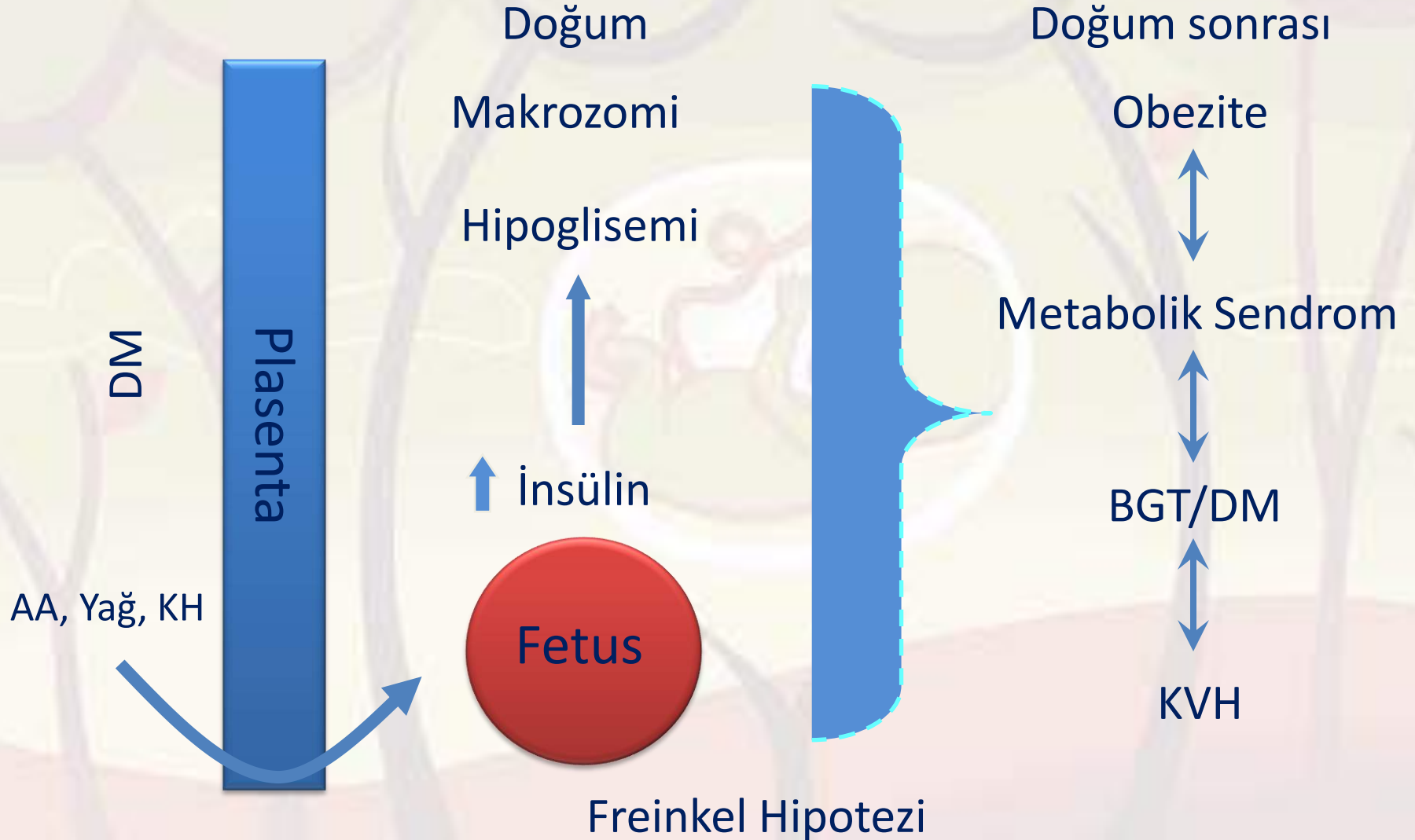
- Albumin atılımında artış

➤ Diyabetik gastroenteropati

- Hiperemezis gravidarum



GEBELİKTE DİYABETİN ETKİLERİ



MAKROZOMİ

Maternal hiperglisemi



Fetal hiperglisemi



Fetal pankreatik hiperplazi



Fetal hiperinsülinemi



Fetal adipozite artışı



GEBELİKTE DİYABETİN ETKİLERİ

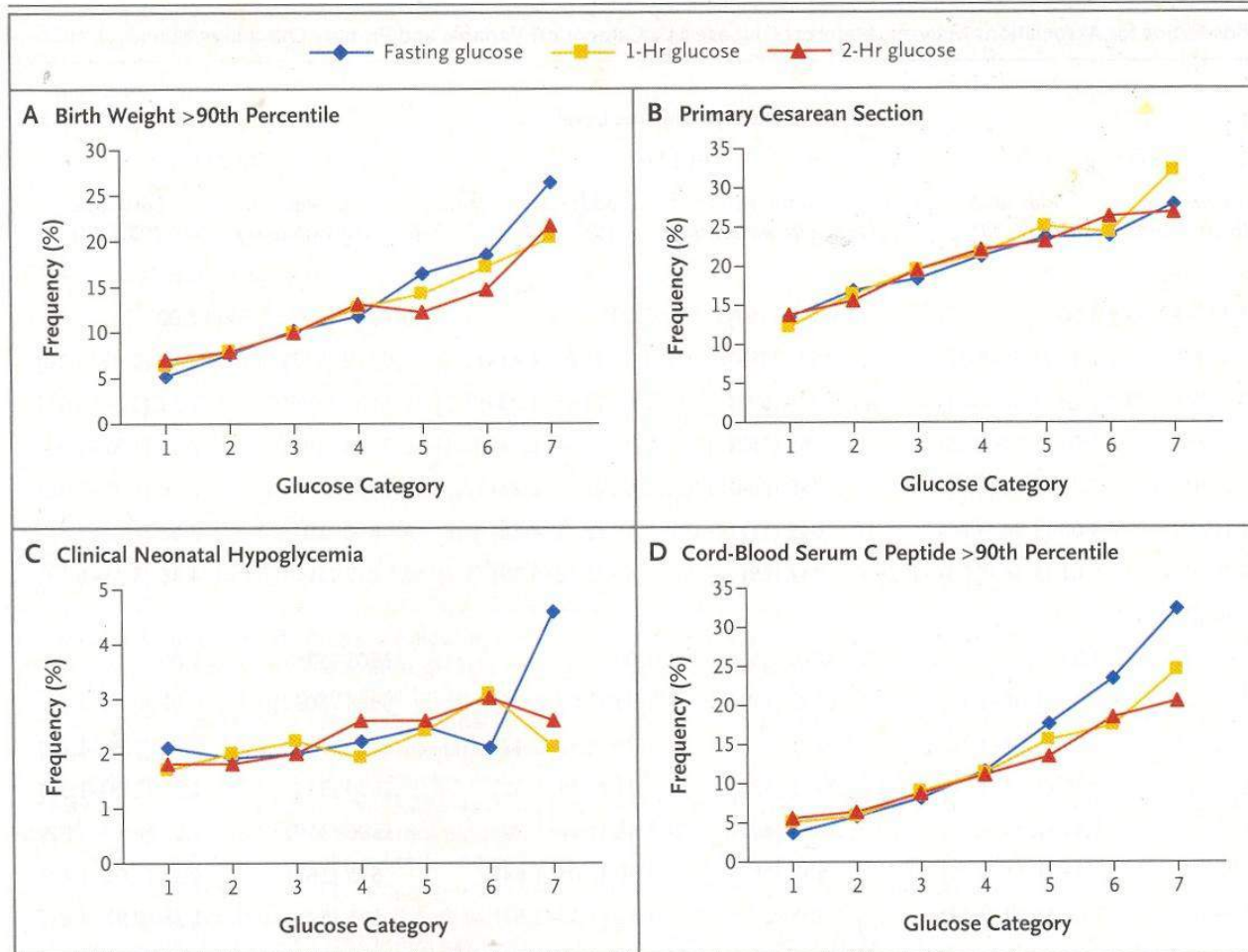
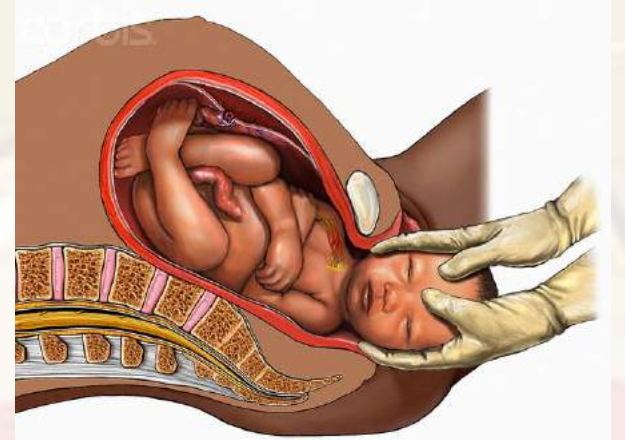


Figure 1. Frequency of Primary Outcomes across the Glucose Categories.

GEBELİKTE DİYABETİN ETKİLERİ

- Perinatal mortalite
- Konjenital malformasyonlar
- Spontan abortus
- Polihidramnion
- Makrozomi
- Doğum travması riskinde artış
- Neonatal hipoglisemi
- Hiperbilirubinemi, hipokalsemi, polisitemi...



KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

- 1945-1965 arası yayınlanmış 47 çalışmada konjenital malformasyon oranı:
- Diyabetik anneler (7.101) : % 4.8
- Genel populasyon (431.764): % 0.65
- ❖ Kucera J. J Reprod Med 1971;7:73-82.
- Konjenital malformasyon oranı:
- Pregestasyonel diyabet: % 5-9
- Genel populasyon: % 2
- ❖ Greene MF. Clin Perinatol 1993;20:533-554.

KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

- Kaudal regresyon
- Spina bifida
- Anansefali
- Kardiyak anomaliler
 - * Büyük damarların transpozisyonu
 - * Ventriküler septal defekt
 - * Atrial septal defekt
- Anal/rektal atrezi
- Renal anomaliler
 - * Agenezi
 - * Kistik böbrek
 - * Çift üreter
- Situs inversus



KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

- Malformasyonlar ilk 6-8 haftada yüksek glukoz düzeyleri ile ilişkilidir.
- Gebelik öncesi planlama malformasyon oranını anlamlı düzeyde azaltır.

Planlı: %1-1.7

Plansız: %1.4-10.9

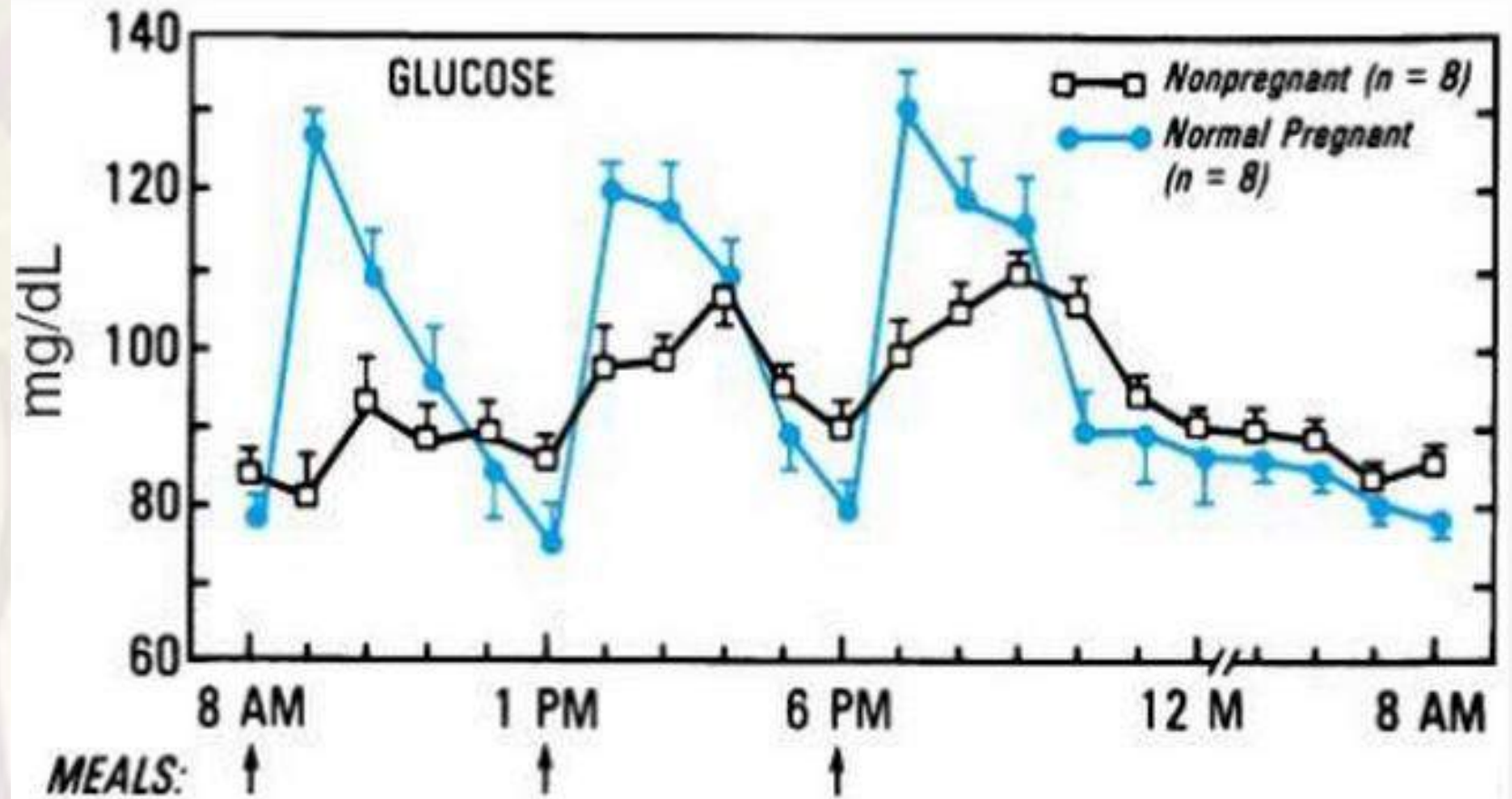
- Gebeliklerin 2/3'ü plansızdır.

GEBELİK VE DİYABET

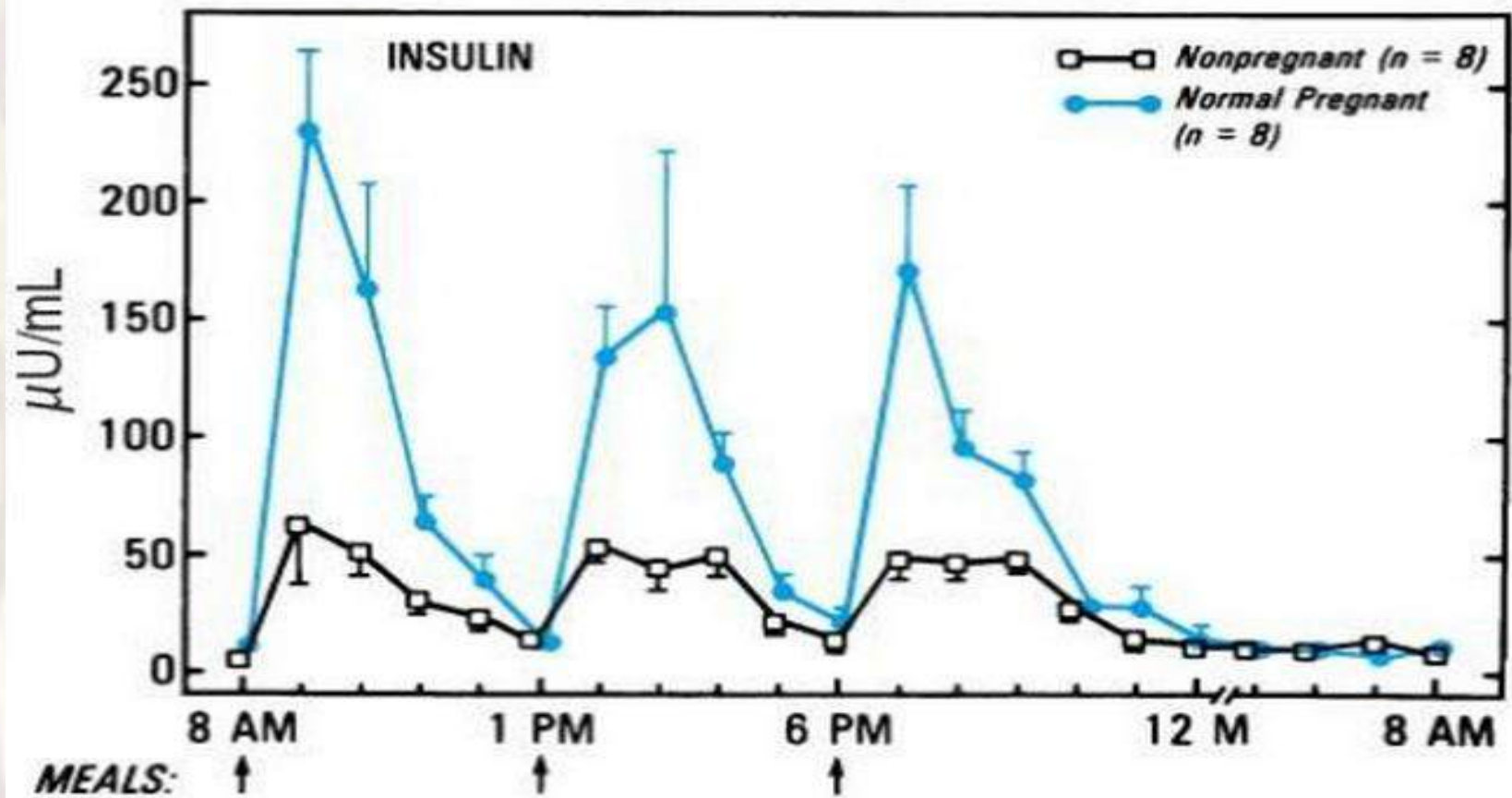
- Pregestasyonel diyabet
 - ➔ Tip 1 Diabetes Mellitus
 - ➔ Tip 2 Diabetes Mellitus*
- Gestasyonel diyabet

* Tanı konmamış tip 2 diyabetik gebe kadın oranı giderek artmaktadır.

GEBELİKTE GLUKOZ METABOLİZMASI



GEBELİKTE GLUKOZ METABOLİZMASI



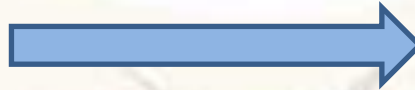
GEBELİKTE GLUKOZ METABOLİZMASI

Plasental Hormonlar

Progesteron, Kortizol,
Büyüme hormonu,
Prolaktin, HPL



İnsülin Direnci



Sorun

Maternal pankreatik
 β hücrelerinin artan
insülin gereksinimini
karşulamakta
başarısız olması

(Gebeliğin ikinci yarısı)

TEDAVİNİN SONUÇLARI

- 555 tedavi edilmeyen GDM olgusu
- 1110 tedavi edilen GDM olgusu
- 1110 diyabetik olmayan kontrol grubu
- ❖ Makrozomi ve metabolik komplikasyonlar tedavi edilmeyen GDM olgularında tedavi edilen olgulara oranla % 200-400 artmıştır.
- ❖ Tedavi edilen GDM olguları ile diyabetik olmayanlar arasında anlamlı fark yoktur.

TEDAVİNİN SONUÇLARI

Table 2. Primary Clinical Outcomes among the Infants and Their Mothers.*

Outcome	Intervention Group	Routine-Care Group	Unadjusted Relative Risk (95% CI)	Unadjusted P Value	Adjusted Relative Risk (95% CI)†	Adjusted P Value‡	Step-Down Sidak P Value
	<i>no. (%)</i>						
Infants							
Total no.	506	524					
Any serious perinatal complication‡	7 (1)	23 (4)	0.32 (0.14–0.73)	0.004	0.33 (0.14–0.75)	0.01	0.04
Death	0	5 (1)		0.06		0.07	
Stillbirth	0	3 (1)§		0.25		0.26	
Neonatal death	0	2 (<1)		0.50		0.50	
Shoulder dystocia¶	7 (1)	16 (3)	0.45 (0.19–1.09)	0.07	0.46 (0.19–1.10)	0.08	
Bone fracture	0	1 (<1)		1.00		0.38	
Nerve palsy	0	3 (1)		0.25		0.11	
Admission to neonatal nursery**	357 (71)	321 (61)	1.15 (1.05–1.26)	0.002	1.13 (1.03–1.23)	0.01	0.04
Jaundice requiring phototherapy	44 (9)	48 (9)	0.95 (0.64–1.40)	0.79	0.93 (0.63–1.37)	0.72	0.98
Women							
Total no.	400	510					
Induction of labor†						0.01	0.003
Cesarean delivery							0.98
Elective							
Emergency							

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 16, 2005

VOL. 352 NO. 24

Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes

Caroline A. Crowther, F.R.A.N.Z.C.O.G., Janet E. Hiller, Ph.D., John R. Moss, F.C.H.S.E., Andrew J. McPhee, F.R.A.C.P., William S. Jeffries, F.R.A.C.P., and Jeffrey S. Robinson, F.R.A.N.Z.C.O.G., for the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group*

TEDAVİNİN SONUÇLARI

Large for gestational age

Bonomo 2005 ¹⁷	9/150	21/150		8.9	0.39 (0.17 to 0.89)
Crowther 2005 ¹⁸⁻²⁰	68/506	115/524		55.2	0.55 (0.40 to 0.77)
Landon 2009 ²¹	34/477	66/454		31.4	0.45 (0.29 to 0.70)
Langer 1989 ²²	4/63	15/63		4.4	0.22 (0.07 to 0.70)
Total	115/1196	217/1191		100.0	0.48 (0.38 to 0.62)

Test for heterogeneity: $\chi^2=2.79$, $df=3$, $P=0.425$, $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $z=-5.85$, $P<0.001$, $\tau=0$

Macrosomia

Bonomo 2005 ¹⁷	8/150	16/150		8.1	0.47 (0.20 to 1.14)
Crowther 2005 ¹⁸⁻²⁰	49/506	110/524		47.8	0.40 (0.28 to 0.58)
Landon 2009 ²¹	28/477	65/454		29.2	0.37 (0.23 to 0.59)
O'Sullivan 1966 ²³	13/307	40/308		15.0	0.30 (0.16 to 0.57)
Total	98/1440	231/1436		100.0	0.38 (0.30 to 0.49)

Test for heterogeneity: $\chi^2=0.91$, $df=3$, $P=0.823$, $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $z=-7.55$, $P<0.001$, $\tau=0$

Shoulder dystocia

Crowther 2005 ¹⁸⁻²⁰	7/506	16/524		49.2	0.45 (0.18 to 1.09)
Landon 2009 ²¹	7/476	18/455		50.8	0.36 (0.15 to 0.88)
Total	14/982	34/979		100.0	0.40 (0.21 to 0.75)

Test for heterogeneity: $\chi^2=0.10$, $df=1$, $P=0.748$, $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $z=-2.85$, $P=0.004$, $\tau=0$

0.1 0.25 0.5 1 2 4 10
 Favours intervention Favours control

TEDAVİ HEDEFLERİ

- Gestasyonel diyabet
 - ➔ Açlık : ≤ 95 mg/dl
 - ➔ 1. saat: ≤ 140 mg/dl
 - ➔ 2. saat: ≤ 120 mg/dl

TEDAVİ HEDEFLERİ

- Pregestasyonel diyabet
 - ➔ Açlık-gece: 60 - 99 mg/dl
 - ➔ Tokluk-pik: 100-129 mg/dl
 - ➔ A1C : < %6.0

BESLENME VE EGZERSİZ

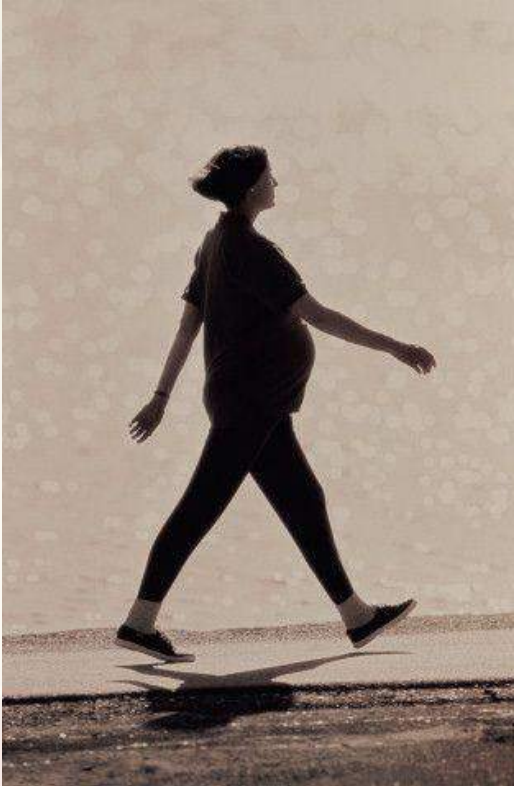
➤ % 45-50 karbonhidrat

➤ % 18-20 protein

➤ % 30-35 yağ

❖ Obez diyabetlilerde 24 kcal/kg

❖ Obez olmayan diyabetlilerde ilk trimesterde 30 kcal/kg ve ikinci trimesterden itibaren 35 kcal/kg



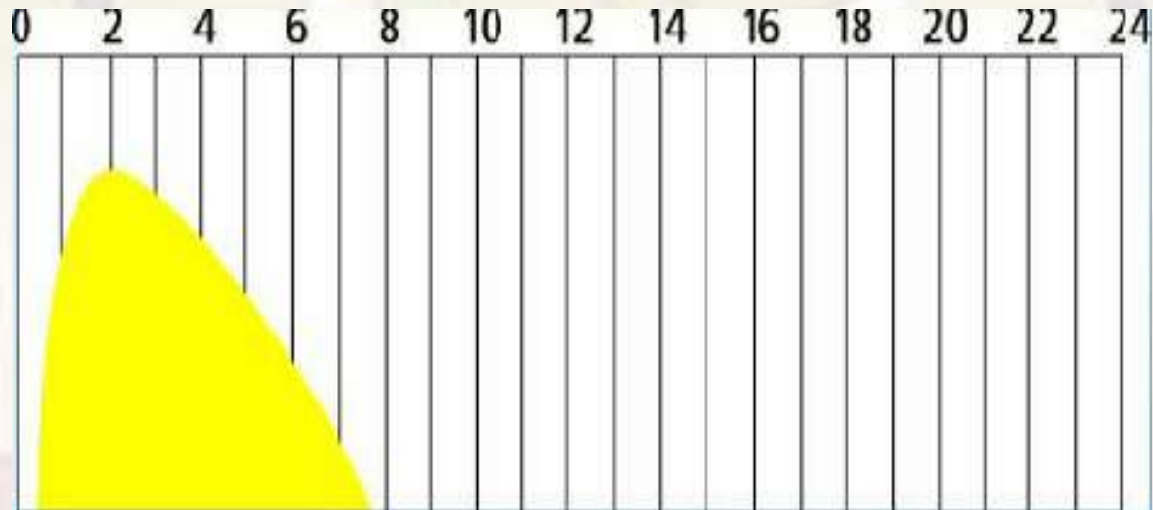
İNSÜLİN

- 1922 öncesinde bildirilen 100'den az diyabetik kadında gebelik sonuçları:
- Anne mortalitesi > %30
- Bebek mortalitesi > %90



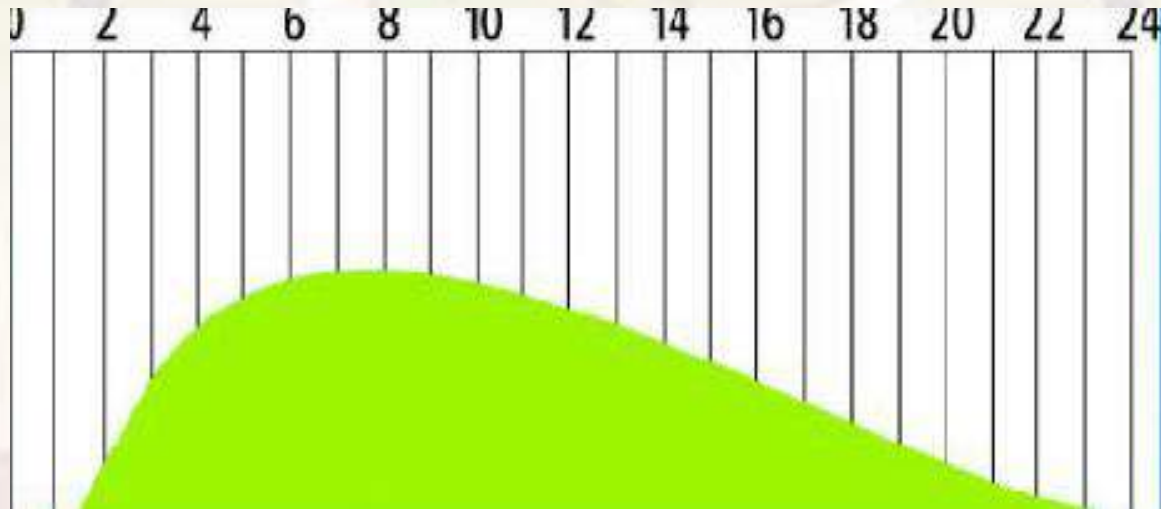
KRİSTALİZE İNSÜLİN

- ✓ Etki başlama süresi: 30-60 dk
- ✓ Maksimum etki zamanı: 2-4 saat
- ✓ Etki süresi: 6-8 saat



NPH İNSÜLİN

- ✓ Etki başlama süresi: 1-2 saat
- ✓ Maksimum etki zamanı: 4-8 saat
- ✓ Etki süresi: 10-20 saat

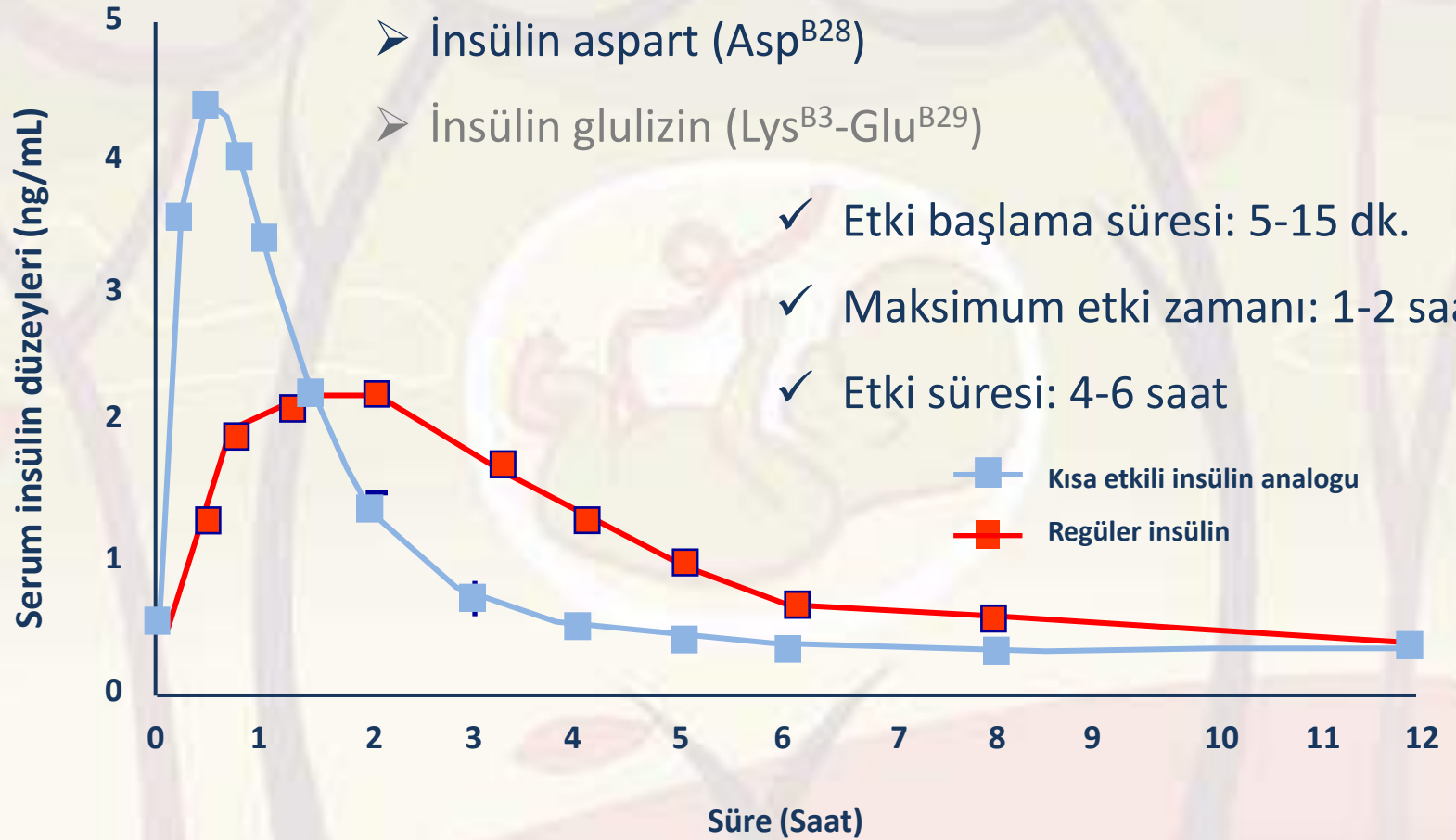


KISA ETKİLİ İNSÜLİN ANALOGLARI

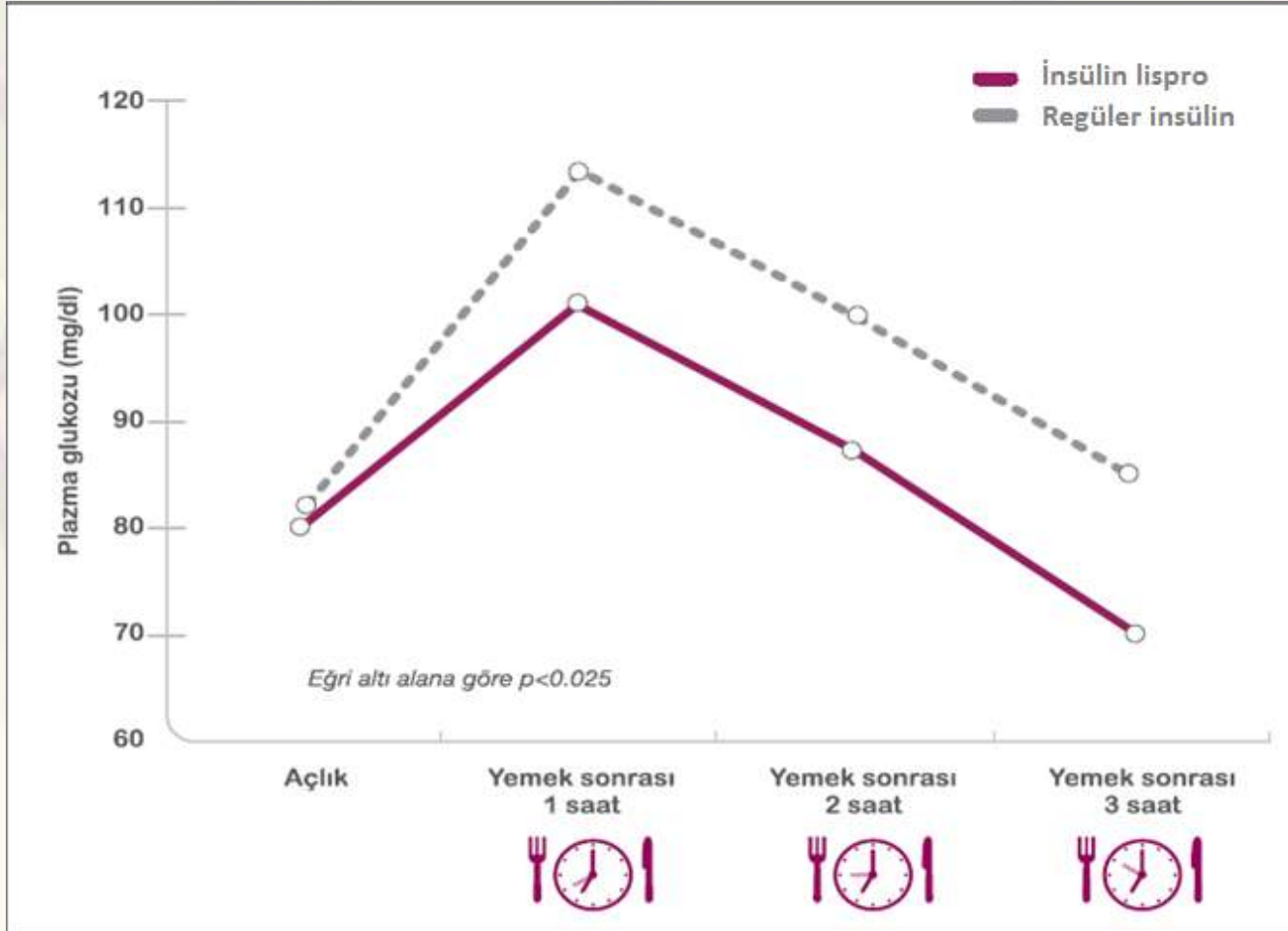
➤ İnsülin lispro (Lys^{B28}-Pro^{B29})

➤ İnsülin aspart (Asp^{B28})

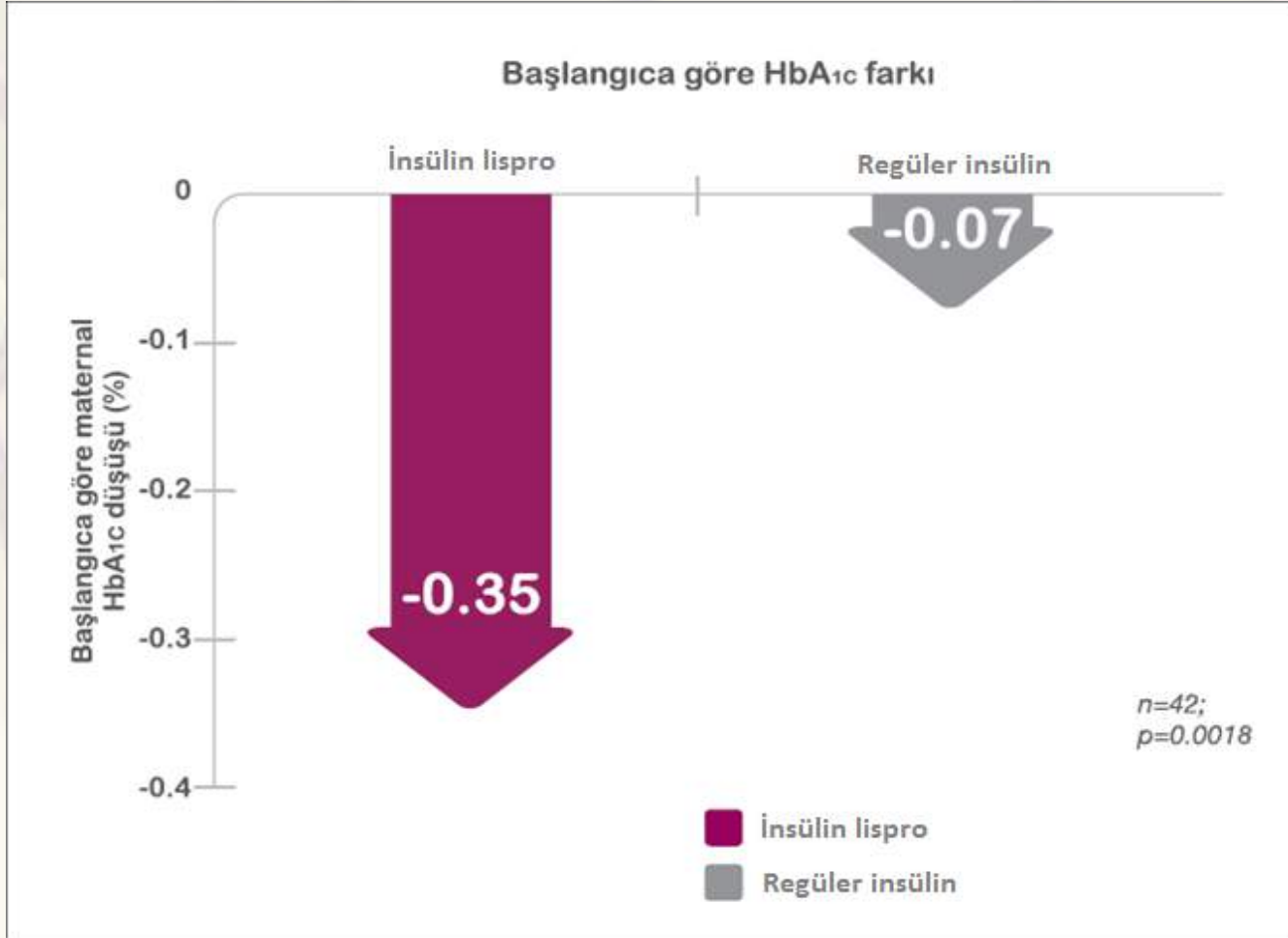
➤ İnsülin glulizin (Lys^{B3}-Glu^{B29})



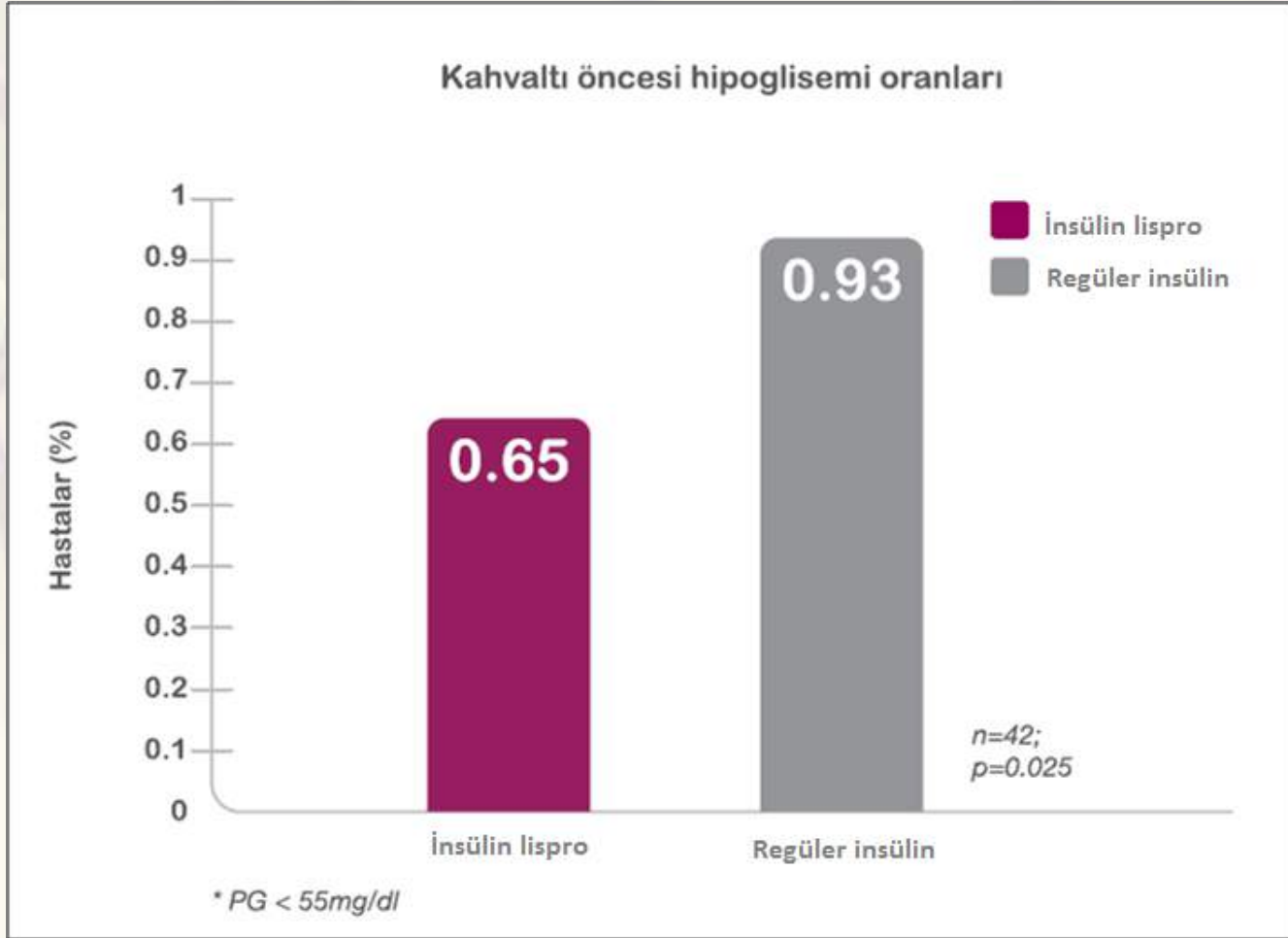
İNSÜLİN LİSPRO



GLİSEMİK KONTROL



HİPOGLİSEMİ

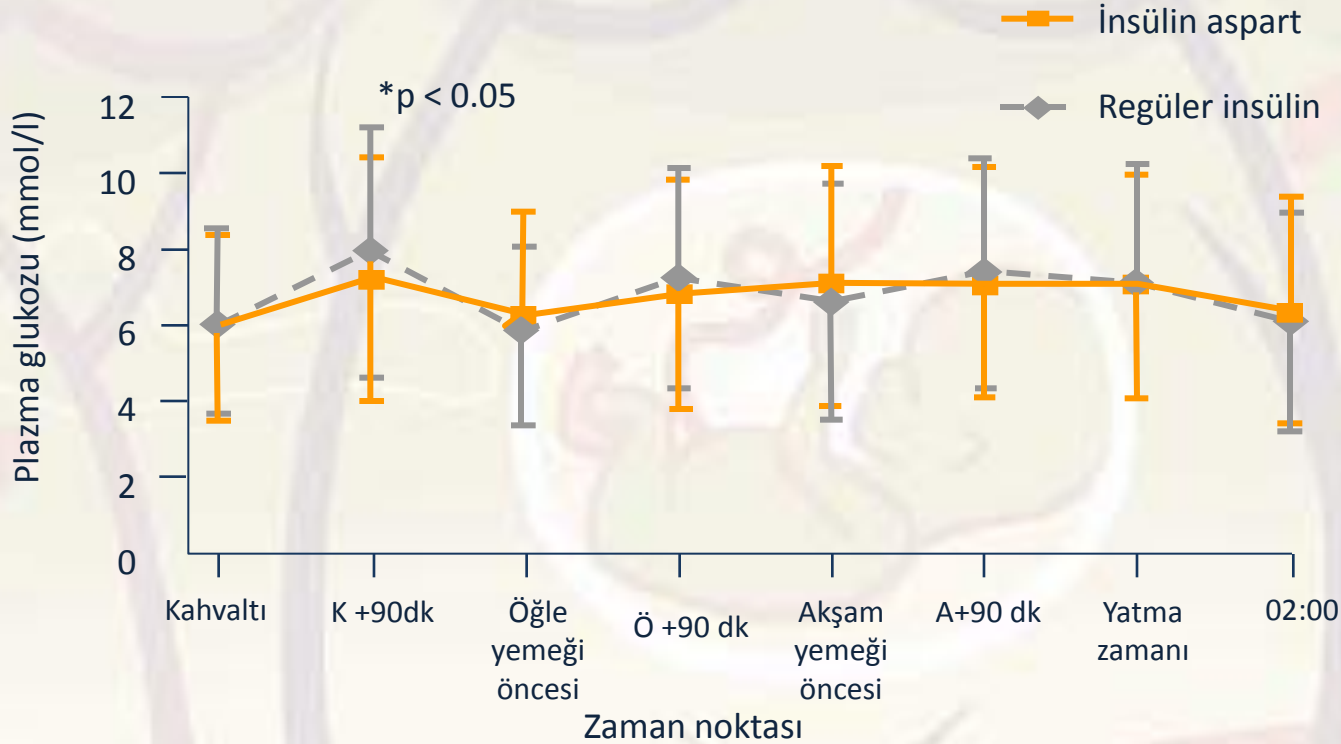


MATERNAL VE FETAL SONUÇLAR

	<u>Tedavi Grupları</u>	
	İnsülin lispro	Regüler insülin
N=veri	19	22
Sezaryen doğum	7 (36.8)	6 (27.3)
Gebelik haftası	38.8 ± 0.3	38.8 ± 0.2
	<u>Neonatal Parametreler</u>	
Boy (cm)	49.8 ± 0.5	49.5 ± 0.3
Ağırlık (g)	3,098 ± 202	3,169 ± 78
	<u>Persentil[†]</u>	
10-25	6	6
25-50	6	8
50-75	4	6
75-90	3	2
Apgar skoru (1 dak)	8.3 ± 0.2	7.5 ± 0.4
Apgar skoru (5 dak)	9.0 ± 0	8.7 ± 0.2

İNSÜLİN ASPART

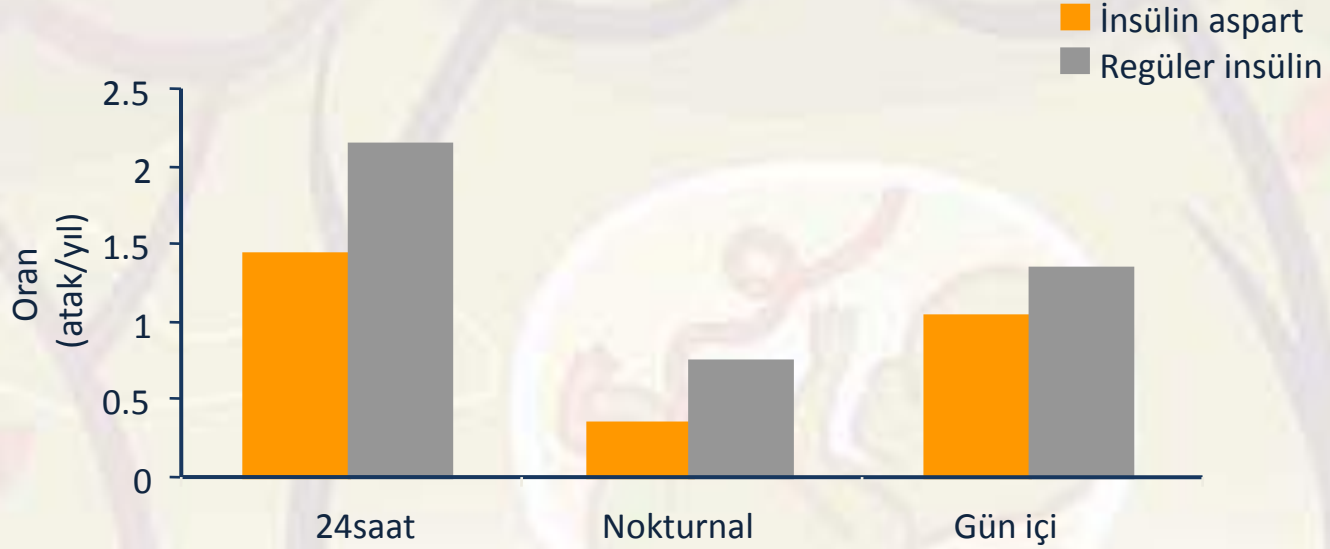
POSTPRANDİYAL GLİSEMİK KONTROL



P2 vizitinde 8 noktalı plazma glukoz profili

- İnsülin aspart ile postprandiyal kan glukozu seviyesi her noktada daha düşüktü.
- Preprandiyal kan glukozu seviyeleri tüm vizitlerde tedaviler arasında karşılaştırılabilirdi.

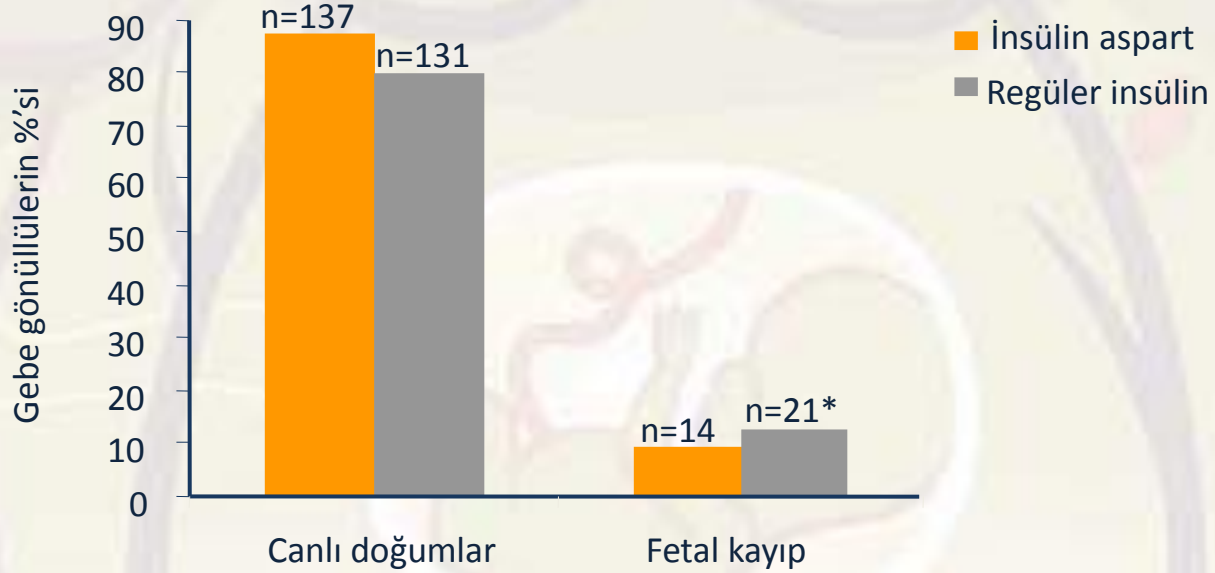
HİPOGLİSEMİ



322 gebe gönüllüden toplam 73 gönüllü
287 majör hipoglisemik atak yaşadı

- İnsülin aspart ile gözlemlenen majör hipoglisemi oranları regüler insüline göre % 28 ve majör noktürnal hipoglisemi oranları % 52 daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

PERİNATAL MORTALİTE



*20 kadında 21 fetal kayıp

Sonuçları bilinmeyen 20 gönüllü grafiğe dahil edilmemiştir.

- Perinatal mortalite insülin aspart grubu ve regüler insülin grubu arasında benzerdi.

KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

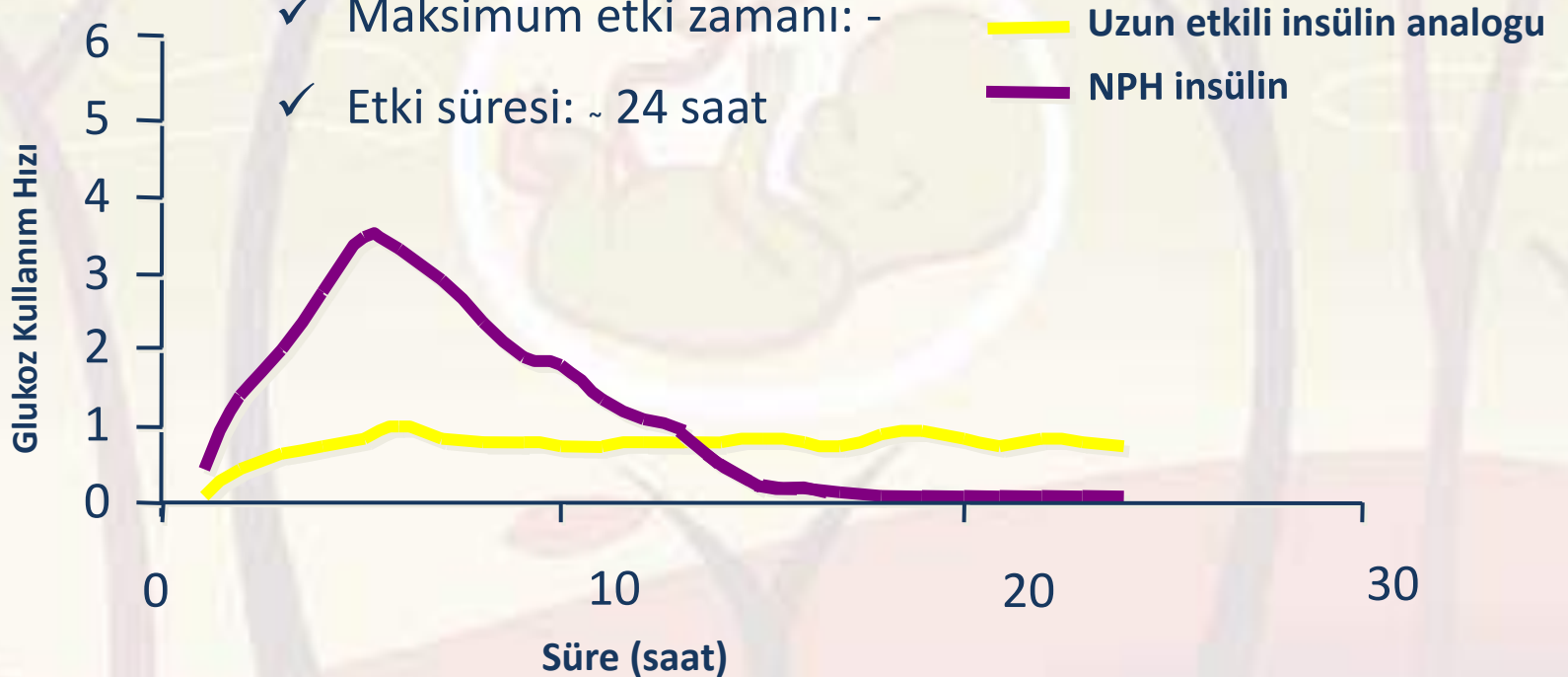
	İnsülin aspart n	Regüler insülin n
Total (n = 15)	6/138*	9/136*
Yüzde	4.3%	6.6%
Kardiyak ilişkili malformasyonlar	5	4
Anensefali/MSS malformasyonları	1	1
Konjenital hidronefroz	0	1
Konjenital dil anomalisi	0	1
Talipes	0	1
Fetal kromozomal anomali	0	1

- İki grup arasında malformasyonların sıklığı ve türü benzerdi ve genel olarak kardiyak malformasyonlar görüldü.

UZUN ETKİLİ İNSÜLİN ANALOGLARI

- İnsülin detemir (B_{29} : alifatik yağ asidi, B_{30} : \emptyset)
- İnsülin glarjin (Gly^{A21} , diarginyl B_{30})

- ✓ Etki başlama süresi: 1-2 saat
- ✓ Maksimum etki zamanı: -
- ✓ Etki süresi: ~ 24 saat

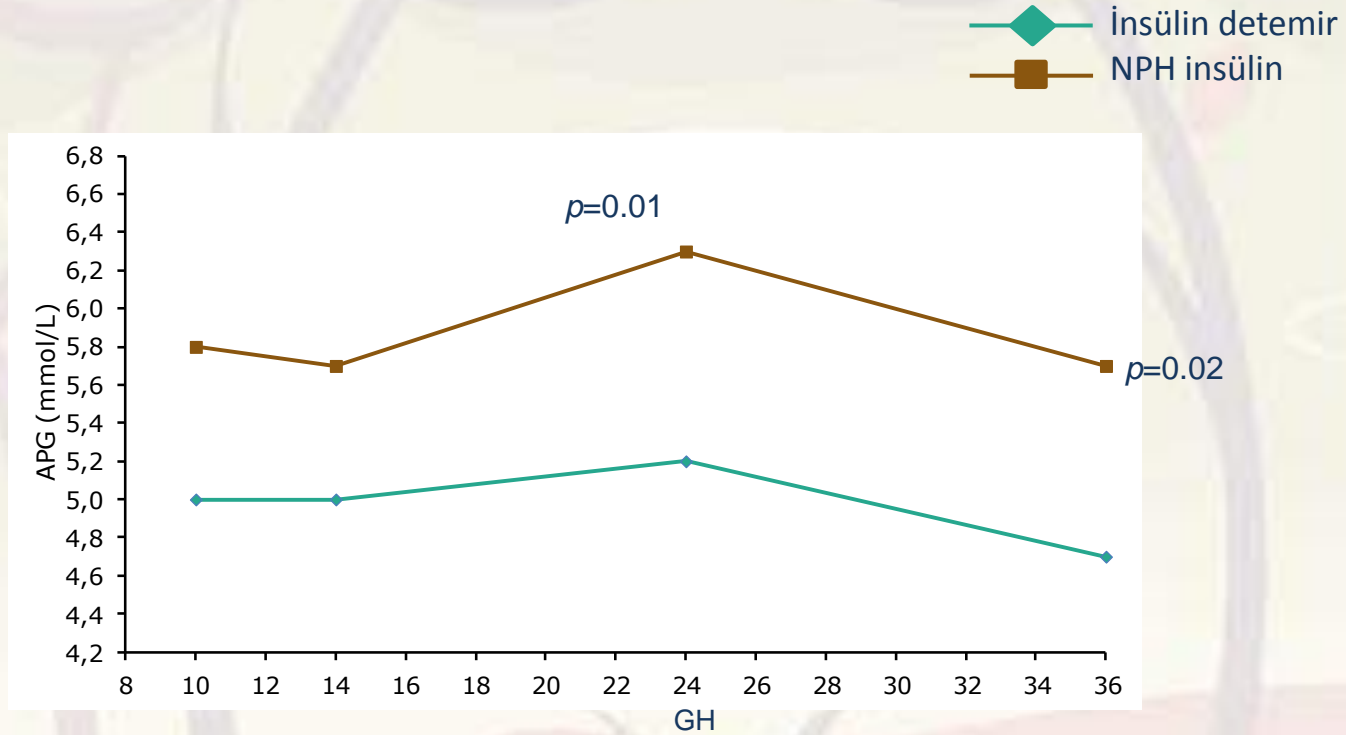


İNSÜLİN DETEMİR

	IDet	NPH
Randomized and exposed	152	158
Randomized during early pregnancy	79 (52.0%)	83 (52.5%)
Randomized before pregnancy	73 (48.0%)	75 (47.5%)
Age (years)	29.7 (4.6)	30.4 (4.2)
BMI (kg/m ²)	24.3 (4.0)	25.2 (4.2)
Duration of diabetes (years)	11.7 (8.1)	12.8 (7.9)
A1C (%)	6.95 (0.82)	7.08 (0.76)
FPG (mg/dL)	106.0 (59.2)	107.8 (58.1)
FPG (mmol/L)	5.9 (3.3)	6.0 (3.2)
Retinopathy, <i>n</i> (%)	43 (28.3)	40 (25.3)
Smoker, <i>n</i> (%)	9 (5.9)	11 (7.0)

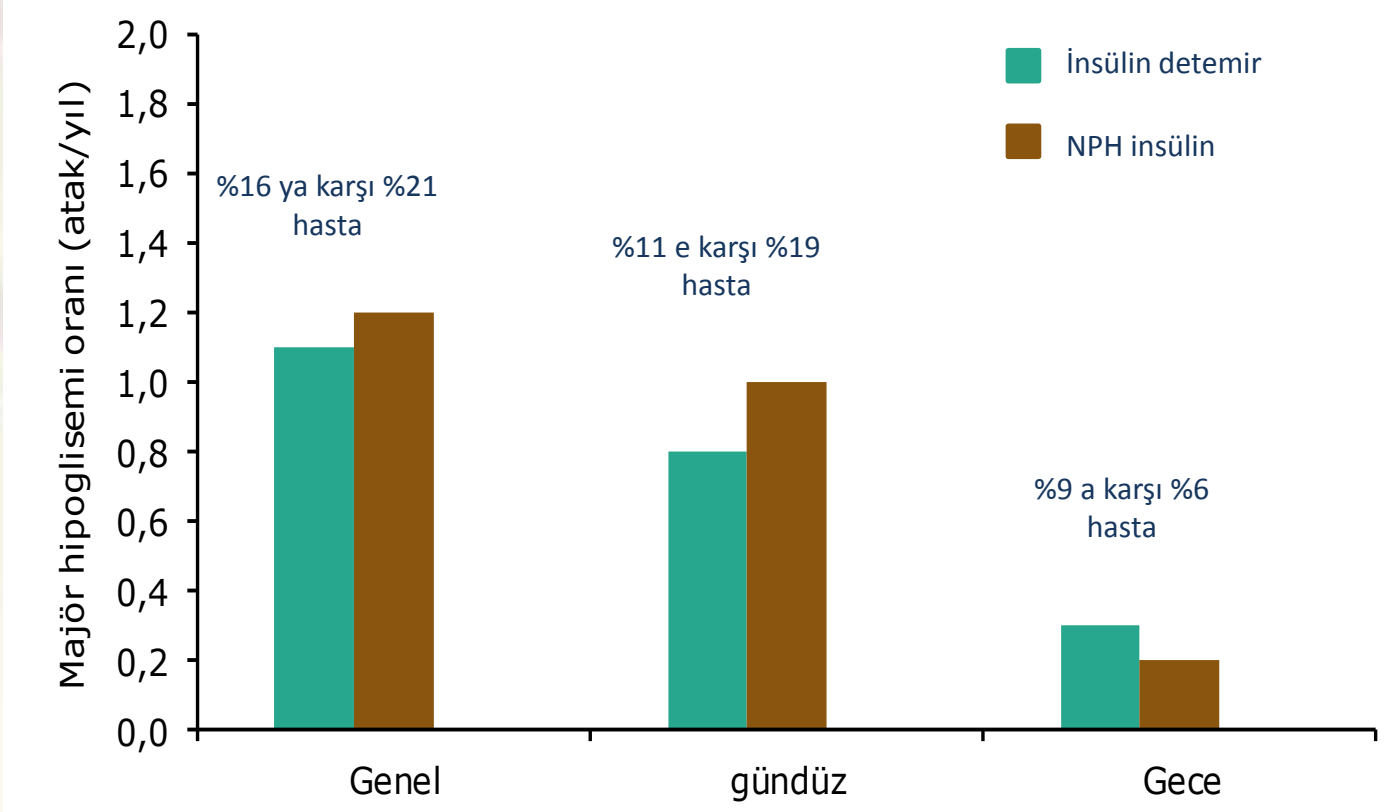
Data are given as mean (SD) or numbers (%).

AÇLIK PLAZMA GLUKOZU

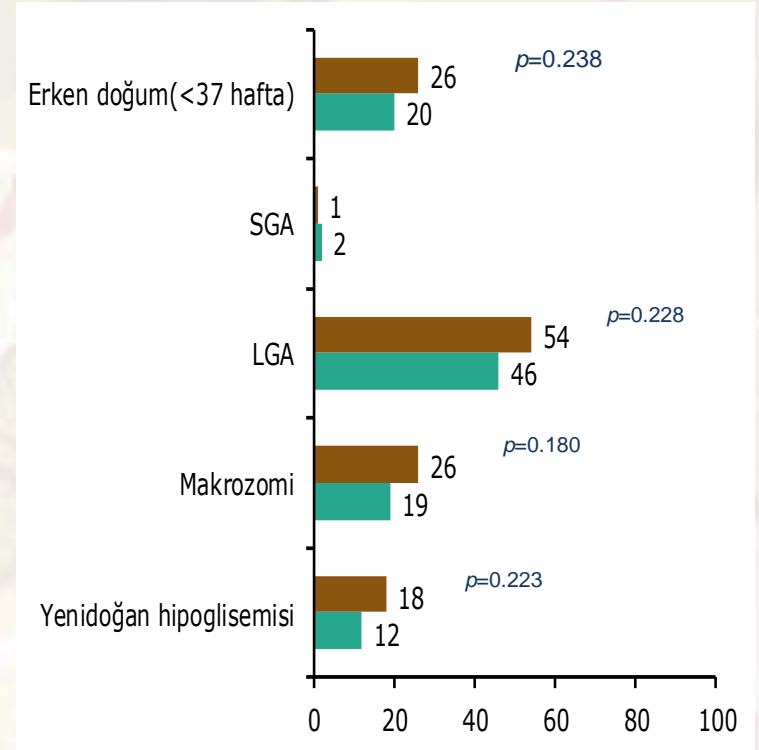
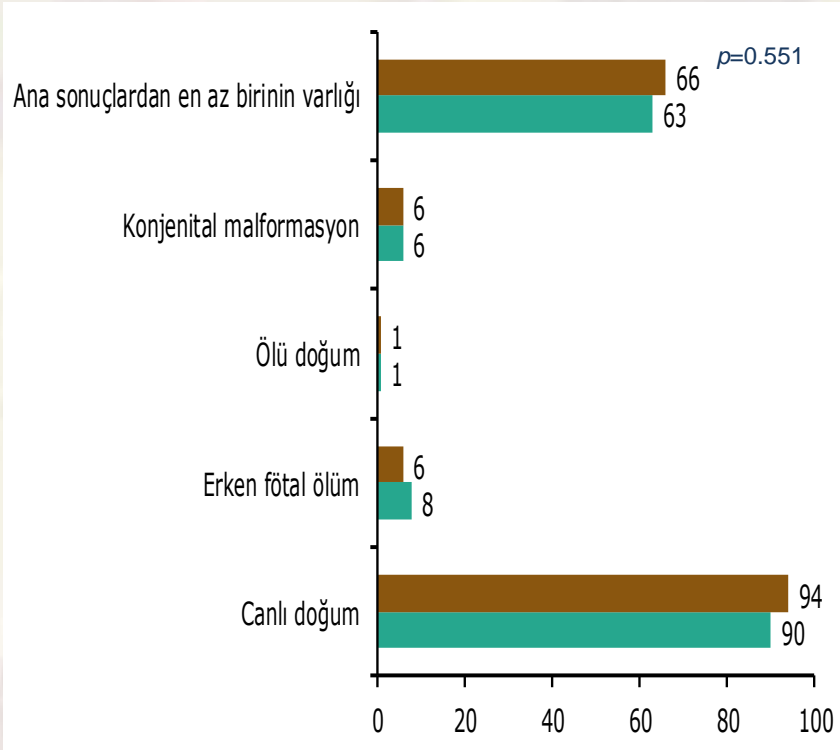


FPG, Açlık plazma glukozu; GH, gebelik haftası

HİPOGLİSEMİ



NEONATAL SONUÇLAR



Gebelerde (%)

Canlı doğarlarda (%)

■ Insülin detemir ■ NPH insülin

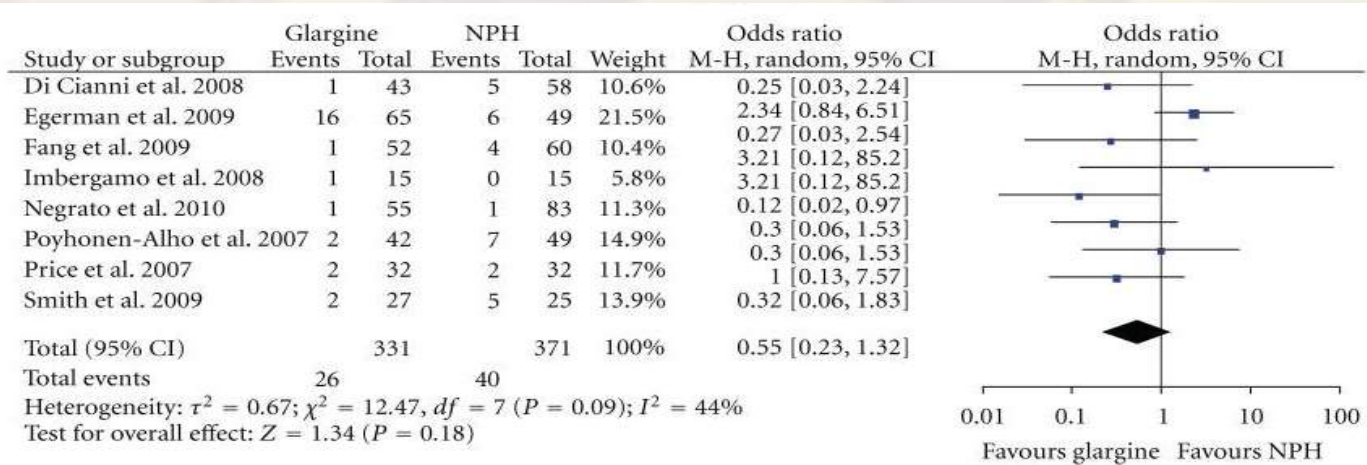
LGA, Gebelik yaşına göre büyük; SGA, gebelik yaşına göre küçük

İNSÜLİN GLARJİN

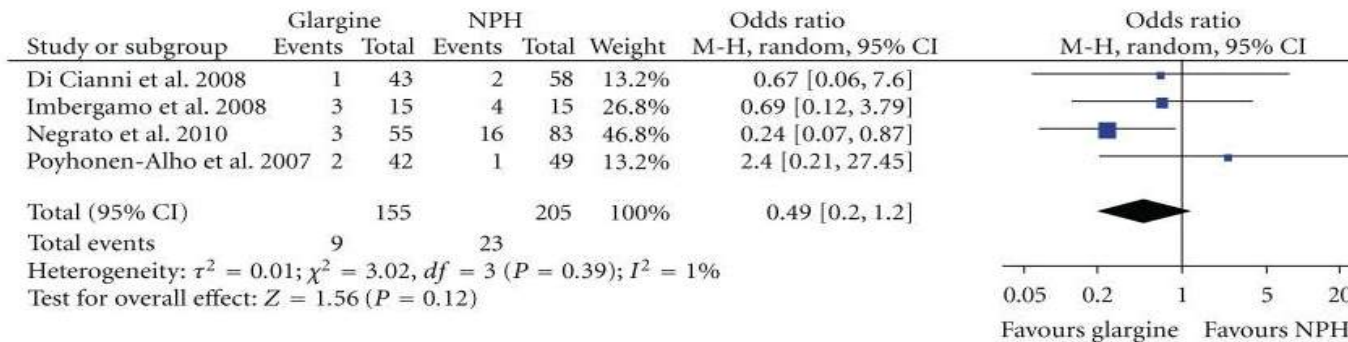
Characteristics of the eight study reports included in this meta-analysis.

Reference number	Author (Year)	Type of study	Time period	Number of women	Cohorts (n)	Type of diabetes	Comparison(s)
[35]	Di Cianni et al. (2008)	Retrospective	to December 31, 2006	101	Glargine (43) NPH (58)	Type 1 DM	Continuous glargine use throughout pregnancy versus cessation of glargine during pregnancy (replaced w/NPH)
[36]	Egerman et al. (2009)	Retrospective	January 2004 to August 2006	114	Glargine (65) NPH (49)	Pregestational Gestational	Insulin glargine versus NPH
[37]	Fang et al. (2009)	Retrospective	January 2003 to April 2008	112	Pregestational: glargine (37), NPH (16) Gestational: glargine (15) NPH (44)	Pregestational Gestational	Insulin glargine versus NPH Pregestational versus gestational DM
[38]	Imbergamo et al. (2008)	Case control	January 2004 to December 2007	73	Glargine (15) NPH (15) Control (43)*	Type 1 DM	Insulin glargine versus NPH Insulin glargine versus control NPH versus control
[39]	Negrato et al. (2010)	Observational prospective	January 2004 to April 2009	138	Pregestational: glargine (18), NPH (38) Gestational: glargine (37), NPH (45)	Pregestational Gestational	Insulin glargine versus NPH Pregestational versus gestational DM
[40]	Poyhonen-Alho et al. (2007)	Case control	January 2003 to December 2005	91	Glargine (42) NPH (50)	Type 1 DM	Insulin glargine versus NPH
[41]	Price et al. (2007)	Case control	January 2002 to December 2005	64	Pregestational: glargine (10), NPH (10) Gestational: glargine (22), NPH (22)	Pregestational (type 1 DM) Gestational	Insulin glargine versus NPH Pregestational versus gestational DM
[42]	Smith et al. (2009)	Retrospective	January 2000 to December 2005	52	Glargine (27) NPH (25)	Pregestational (type 1+2 DM) Gestational	Insulin glargine versus NPH

MATERNAL SONUÇLAR

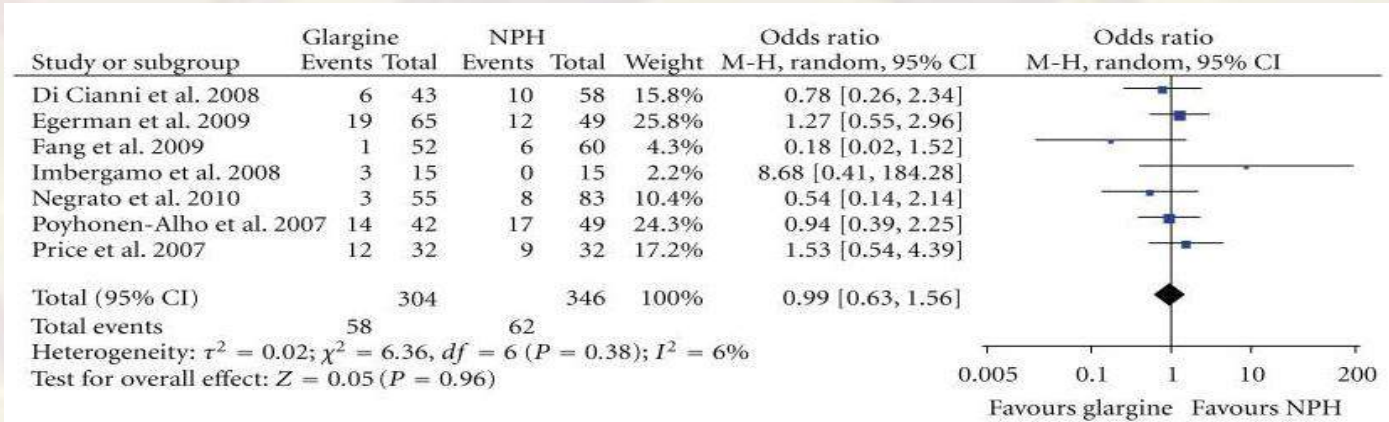


(c) Preeclampsia

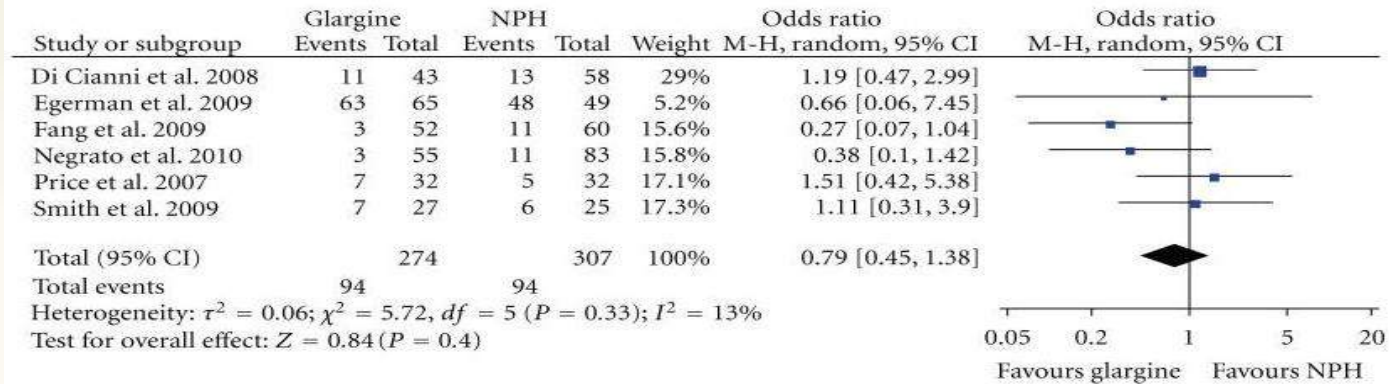


(d) Gestational/new-onset hypertension

NEONATAL SONUÇLAR



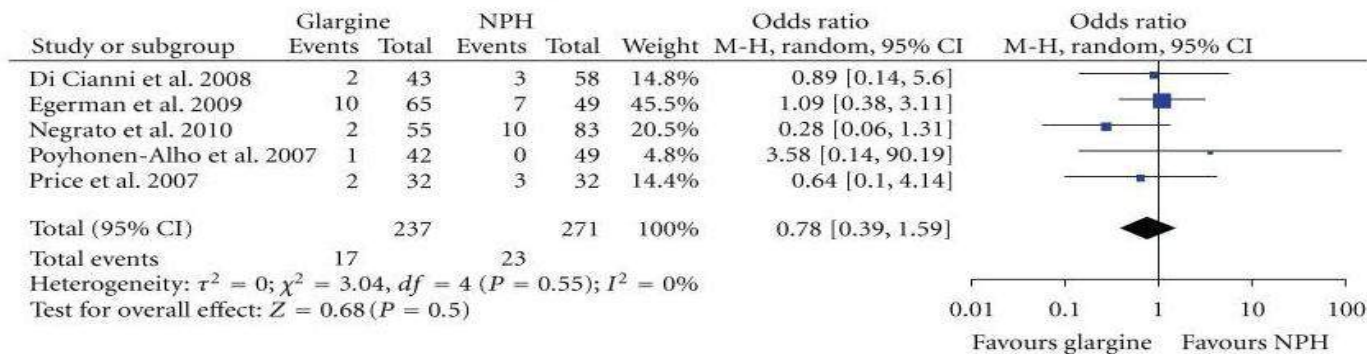
(a) Neonatal hypoglycemia



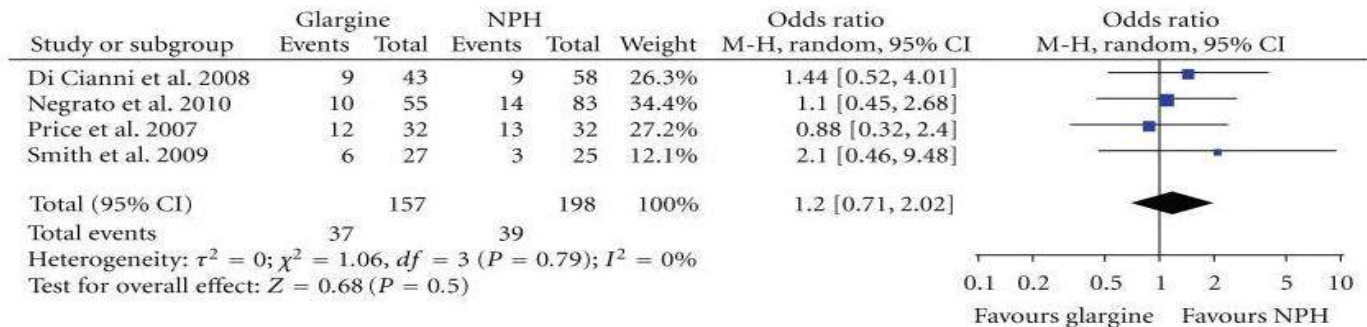
(b) Neonatal ICU admission

NEONATAL SONUÇLAR

(b) Neonatal ICU admission



(c) Congenital malformations



(d) Macrosomia

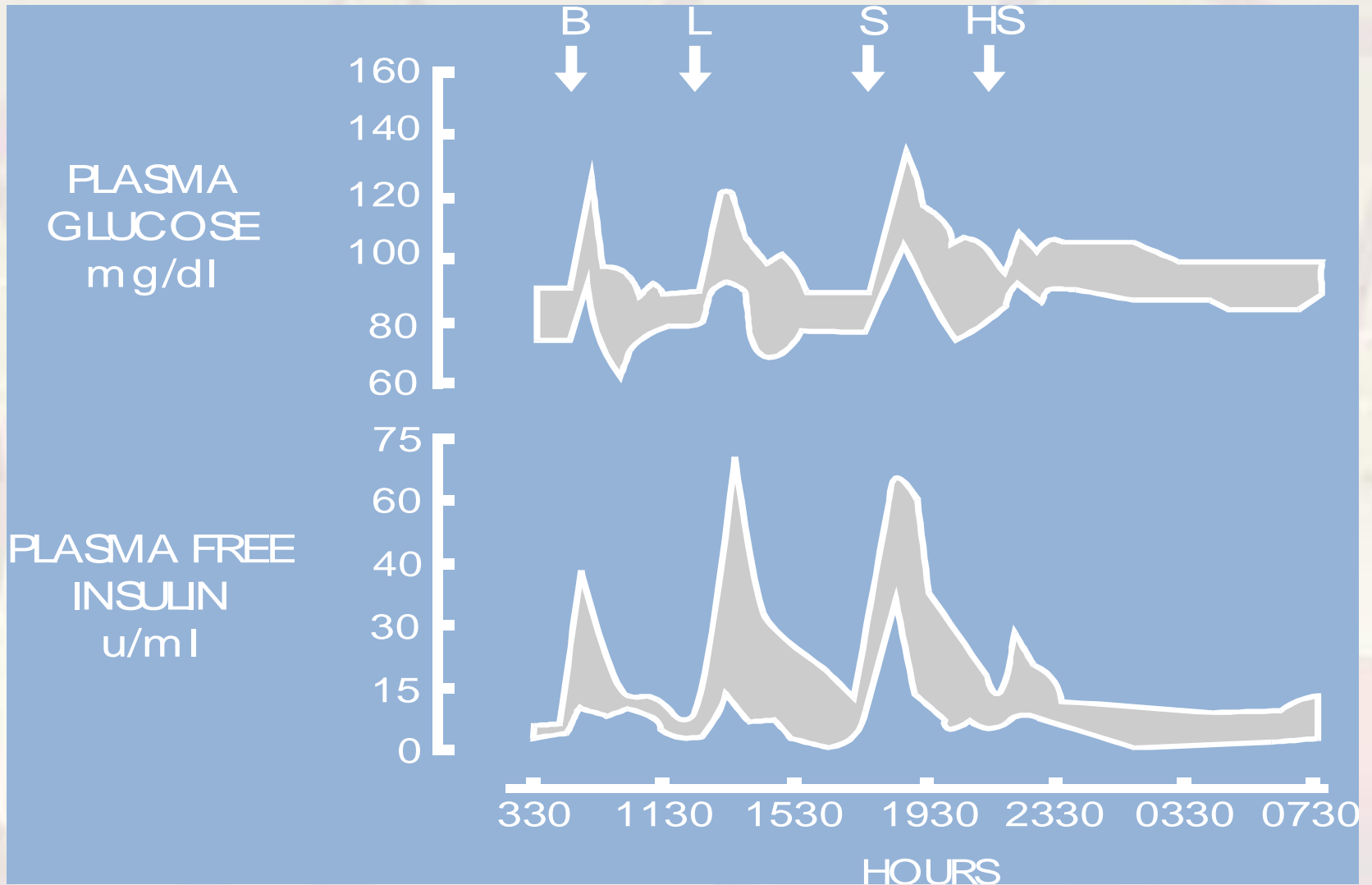
GEBELİK KATEGORİLERİ

İnsülin	Kategori
Regüler insülin	B
NPH insülin	B
İnsülin lispro	B
İnsülin aspart	B
İnsülin detemir	B
İnsülin glarjin	C
İnsülin glulizin	C

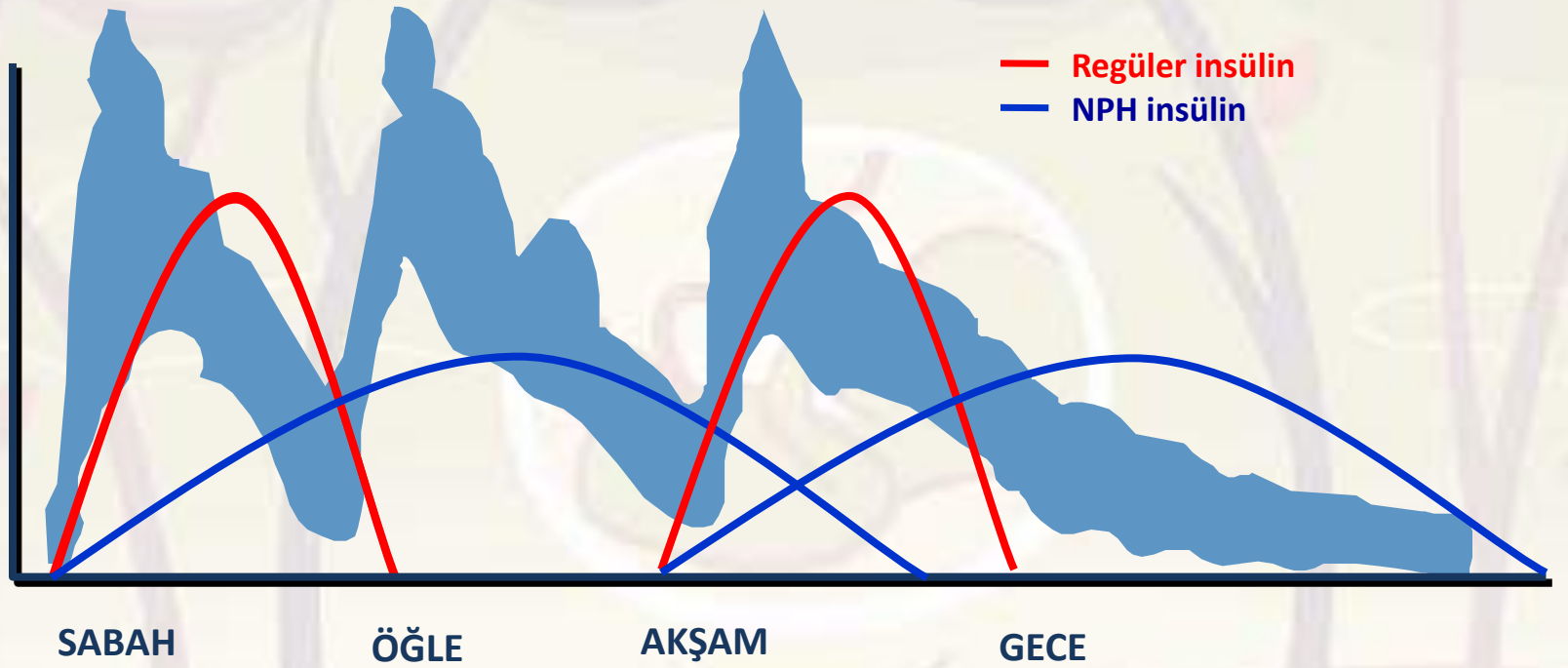
PLASENTAL GEÇİŞ

- ❖ İnsülin IgG antikorlarla bağlı olmadığı sürece plasentayı geçemez.
- ❖ İnsülinin plasentayı geçme oranı annedeki anti-insülin antikor düzeyleri ile doğru orantılıdır.
- ❖ Antikora bağlı olarak plasentayı geçen insülin fetal makrozomiye katkıda bulunabilir.

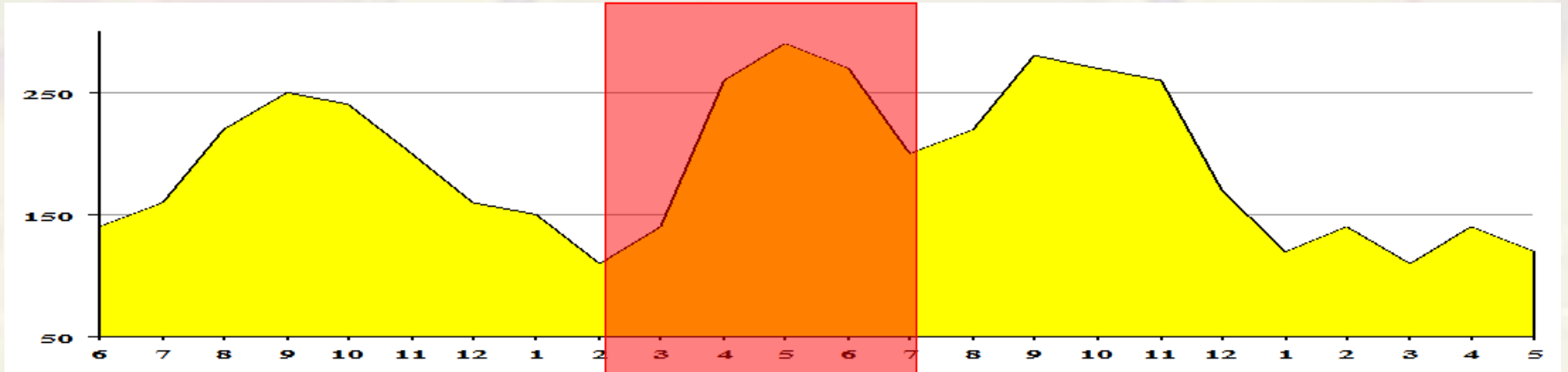
GEBELİKTE İNSÜLİN STRATEJİSİ



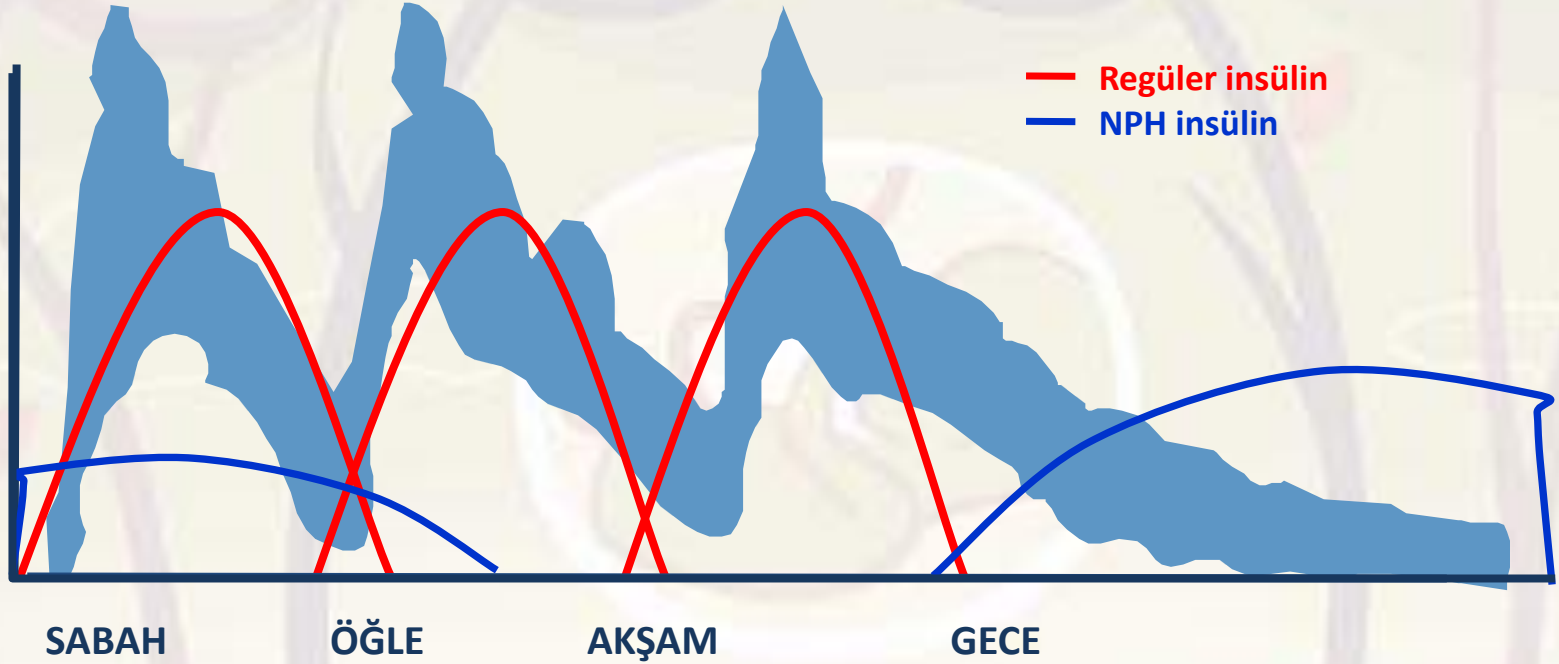
BİFAZİK İNSÜLİN TEDAVİSİ



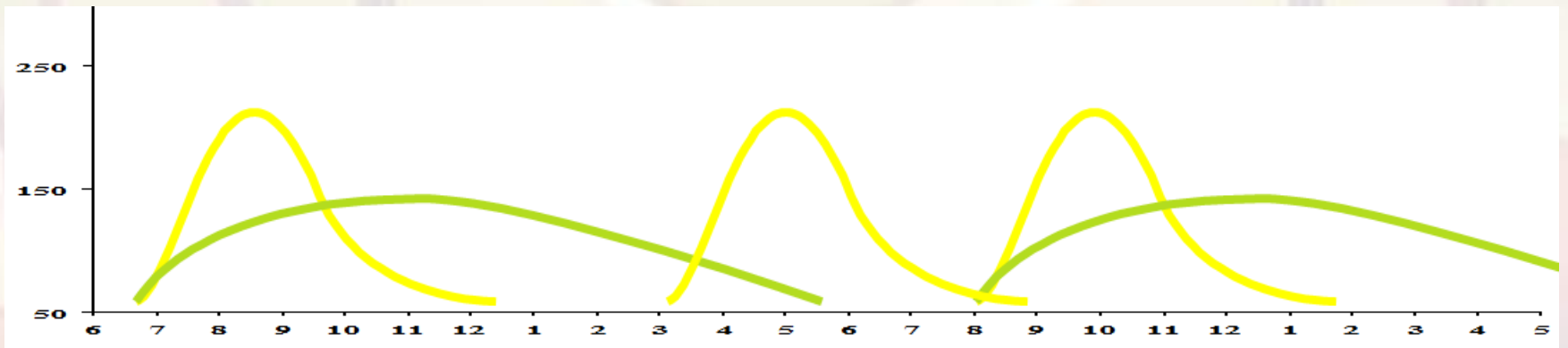
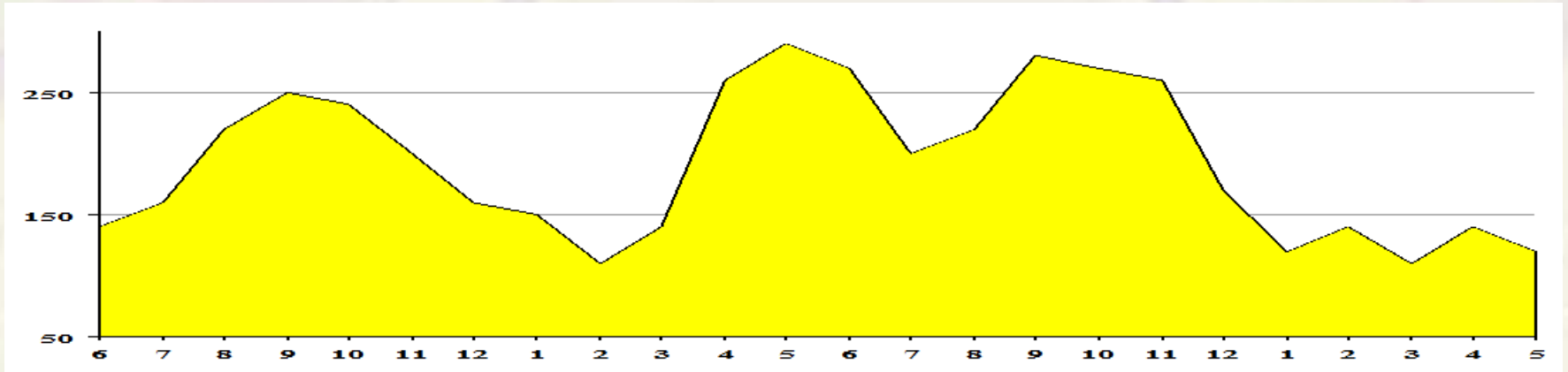
BİFAZİK İNSÜLİN TEDAVİSİ



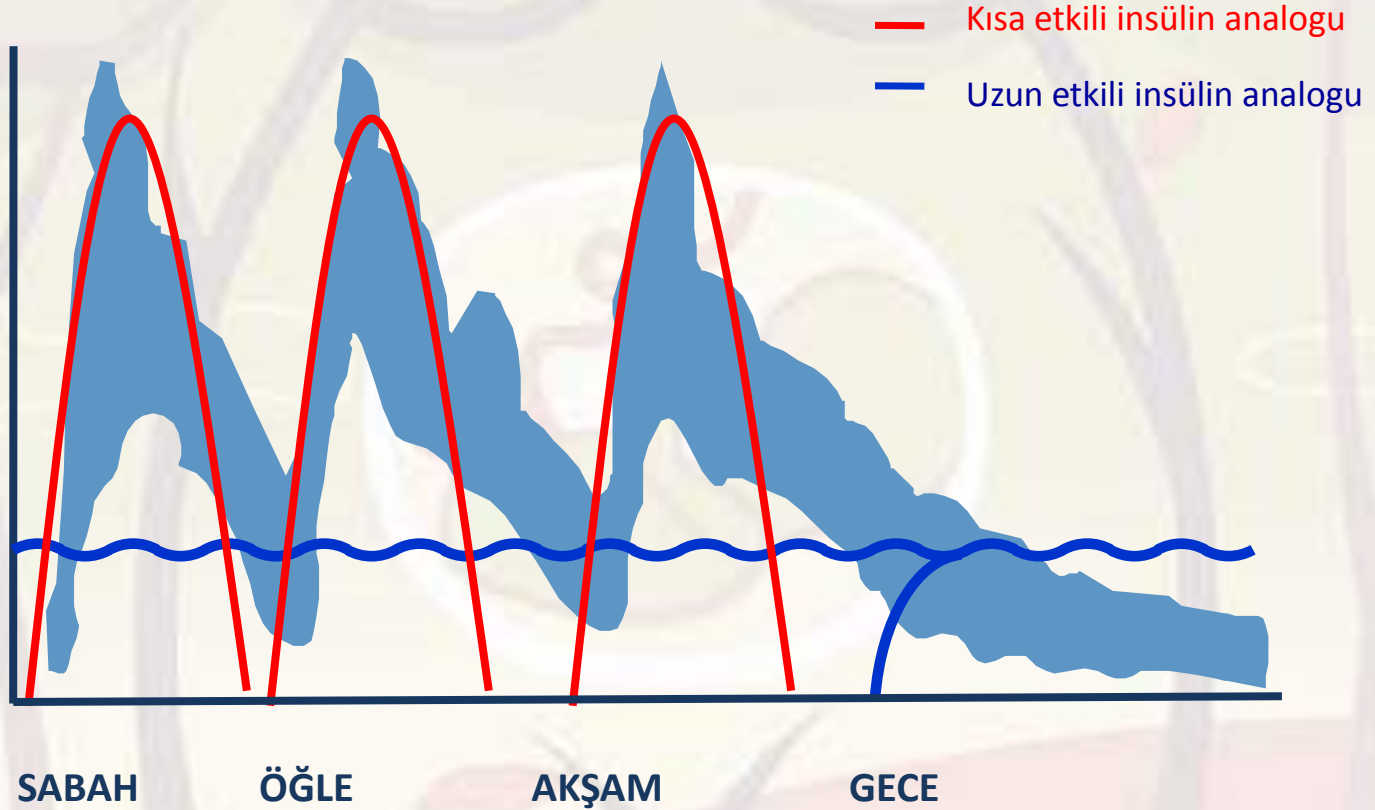
YOĞUN İNSÜLİN TEDAVİSİ



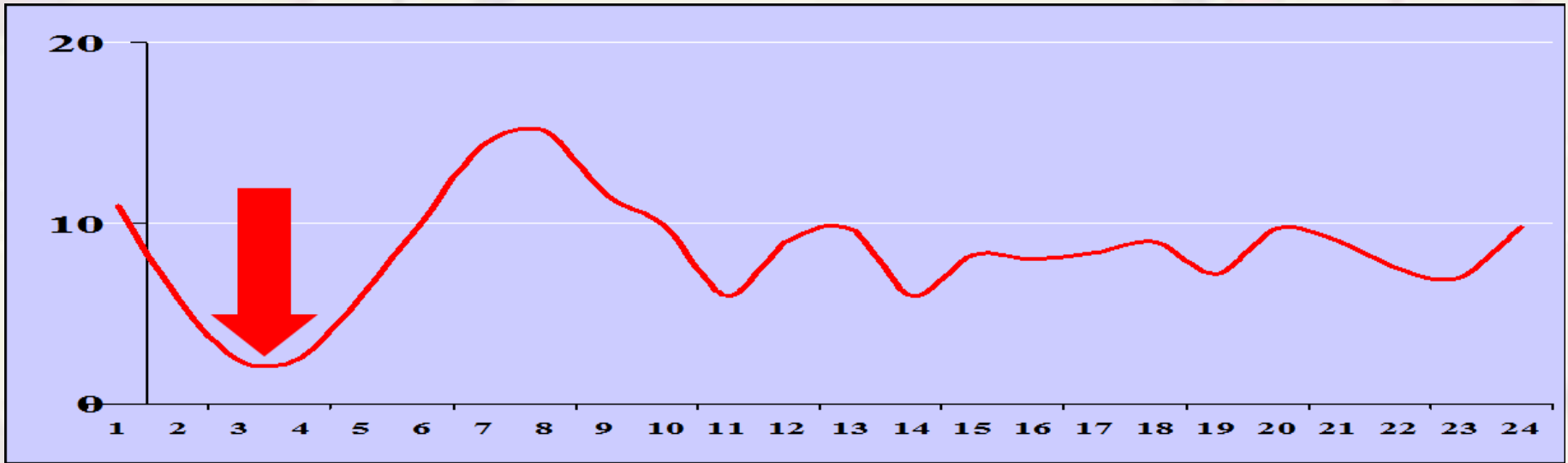
YOĞUN İNSÜLİN TEDAVİSİ



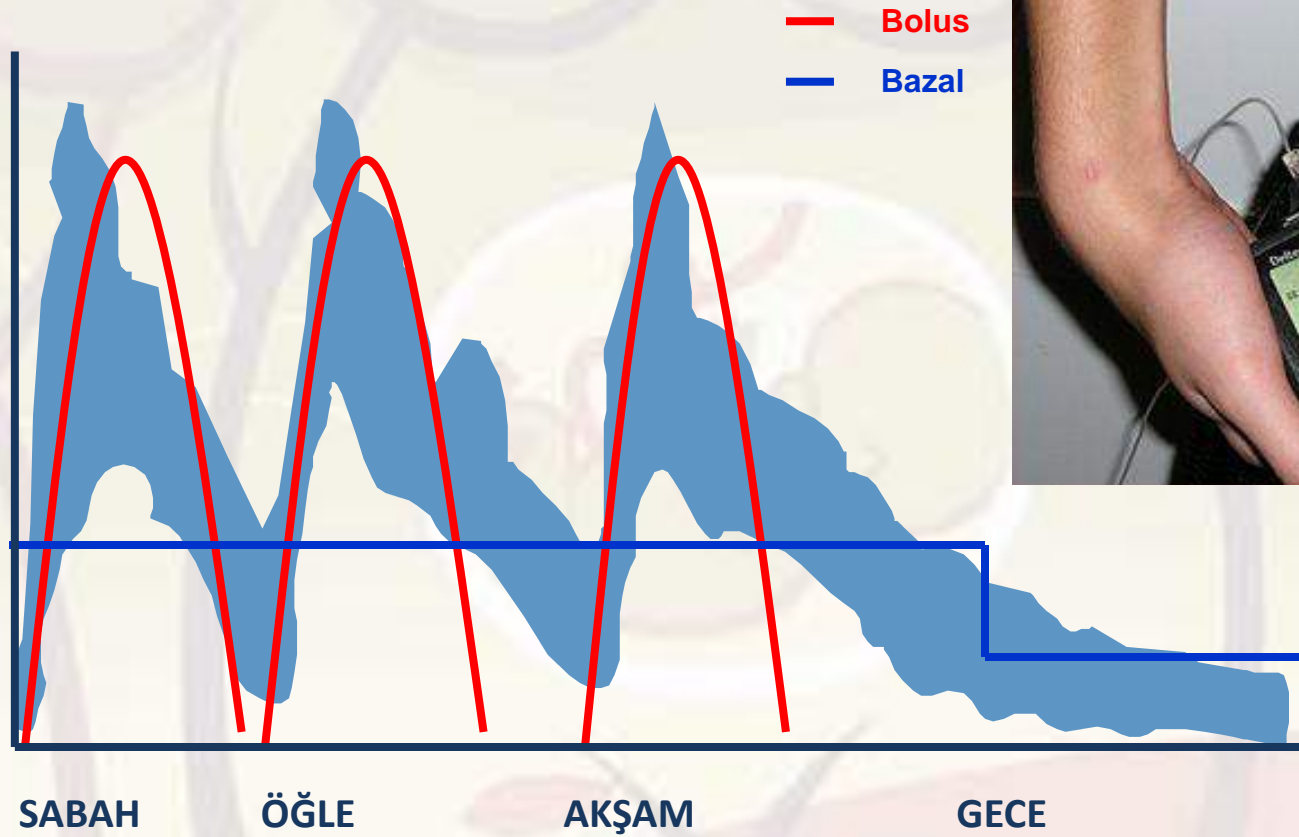
YOĞUN İNSÜLİN TEDAVİSİ



SOMOGY FENOMENI



SÜREKLİ CİLT ALTI İNSÜLİN İNFÜZYONU



GEBELİKTE İNSÜLİN STRATEJİSİ

- Yoğun insülin tedavisi (multipl doz insülin ya da sürekli cilt altı insülin infüzyonu) ile daha iyi glisemik kontrol sağlanabilir.
- Randomize kontrollü çalışmalarda, multipl doz insülin ve sürekli cilt altı insülin infüzyonu arasında glisemik kontrol ve fetal sonuçlar açısından fark saptanmamıştır.

GEBELİKTE İNSÜLİN GEREKSİNİMİ

- ❖ İnsülin gereksinimi gebeliğin 3-7. haftalarında artar.
- ❖ 7-15. haftalarda hafif azalma görülür.
- ❖ 35. haftaya kadar giderek artar.
- ❖ Tip 1 diyabetiklerde 35. haftadaki insülin gereksinimi (~1.0 U/kg/gün) gebelik öncesi gereksinimin yaklaşık 2 katı kadardır.
- ❖ Tip 2 diyabetiklerde genellikle daha fazla insülin gereksinimi vardır (~1.5-2 U/kg/gün).

GEBELİK ÖNCESİ PLANLAMA

- ❖ Tip 1 ve tip 2 diyabetikler planlı gebelik için bilinçlendirilmelidir ve gebelik öncesi (ya da gebe ilk görüldüğünde) yoğun insülin tedavisine geçilmelidir.
- ❖ A1C: <7.0
- ❖ Gebelik planlandığında gebelikte kontrendike olan ilaçlar kesilmelidir.
- ❖ Çoğu gebeliğin plansız olduğu göz önüne alınarak, gebe kalma potansiyeli olan hastalarda tedavi seçimi gebelikteki riskler dikkate alınarak yapılmalıdır.

GEBELİKTE İNSÜLİN STRATEJİSİ





PLACOWY

PROSIS SALVE

KRZYWY DOMEK

RESTAURACJA

RESTAURACJA



EKİP ÇALIŞMASI



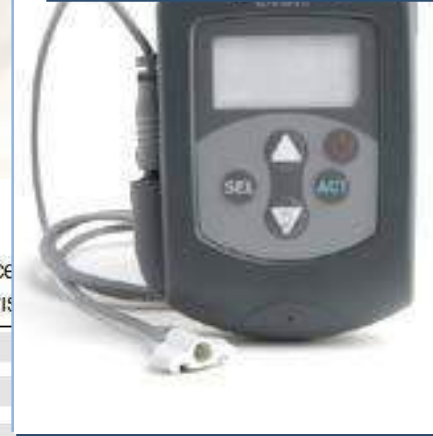
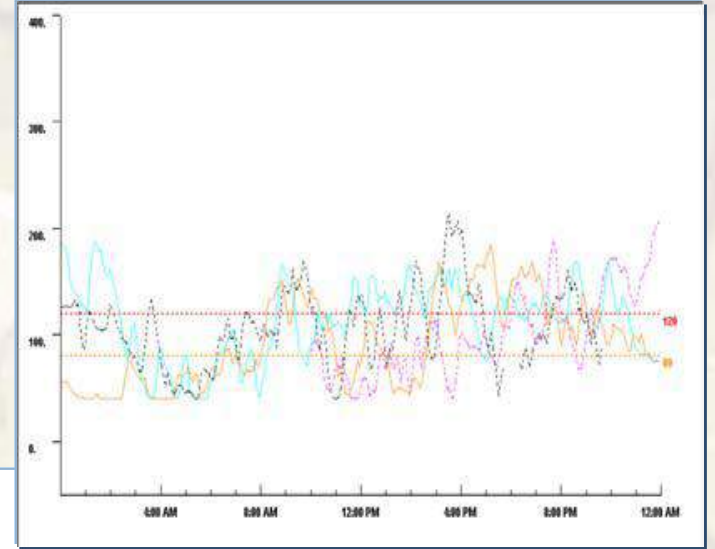
GEBELİK İZLEMİ



Voluson 11.08.1984
GA=12w3d



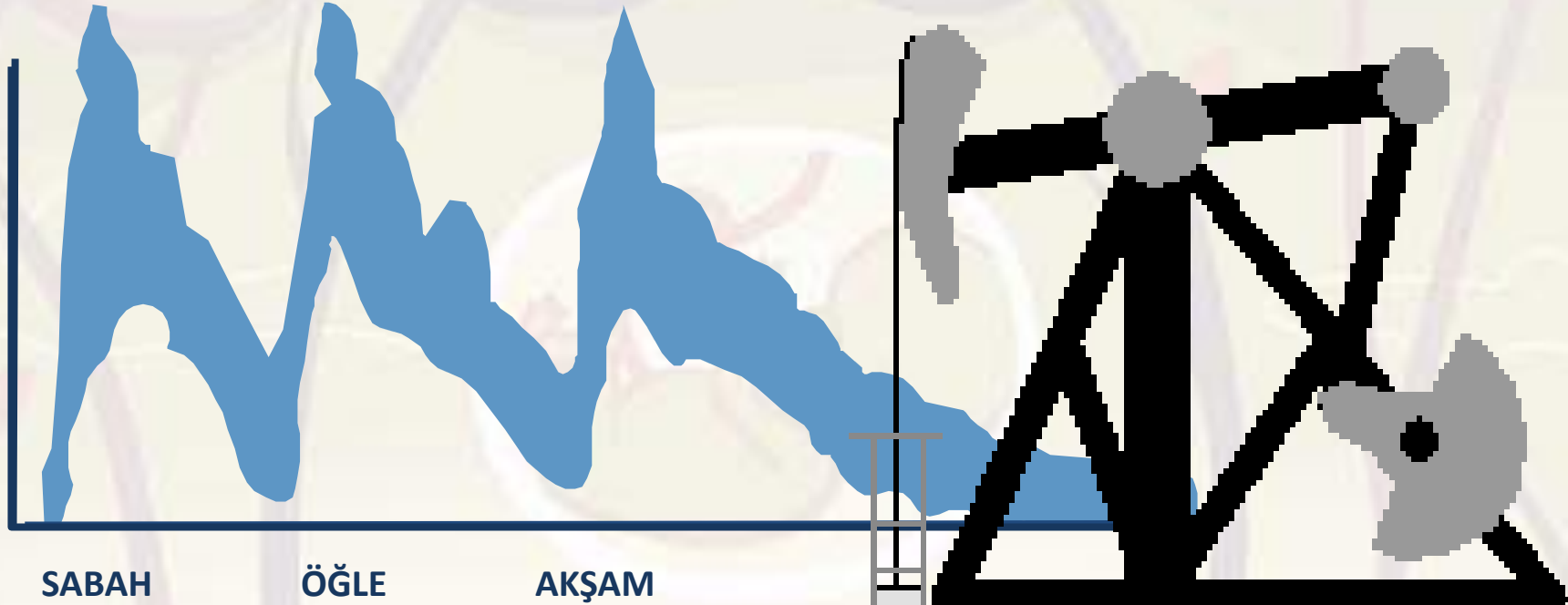
KAN ŞEKERİ İZLEMİ



7 noktalı şeker ölçüm çizelgesi

Tarih	1-sabah Aç	2-sabah Tok	3-öğle Aç	4-öğle Tok	5-akşam Aç	6-akşam Tok	7-gece yarısı
-------	---------------	----------------	--------------	---------------	---------------	----------------	------------------

YOĞUN İNSÜLİN TEDAVİSİ





INVISIBLE MAN
RALPH WALDO EMERSON

TO KILL A MOCKINGBIRD
HARPER LEE

THE HOBBIT
THE LORD OF THE RINGS
J.R.R. TOLKIEN

A TALE OF TWO CITIES
CHARLES DICKENS

Charlotte's Web
E.B. White

ROMEO AND JULIET
WILLIAM SHAKESPEARE



TEŞEKKÜRLER