



Gestasyonel Diyabet Tedavisi Güncel Yaklaşımlar

Dr. Hasan Aydın
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D.

IDF GDM Verileri



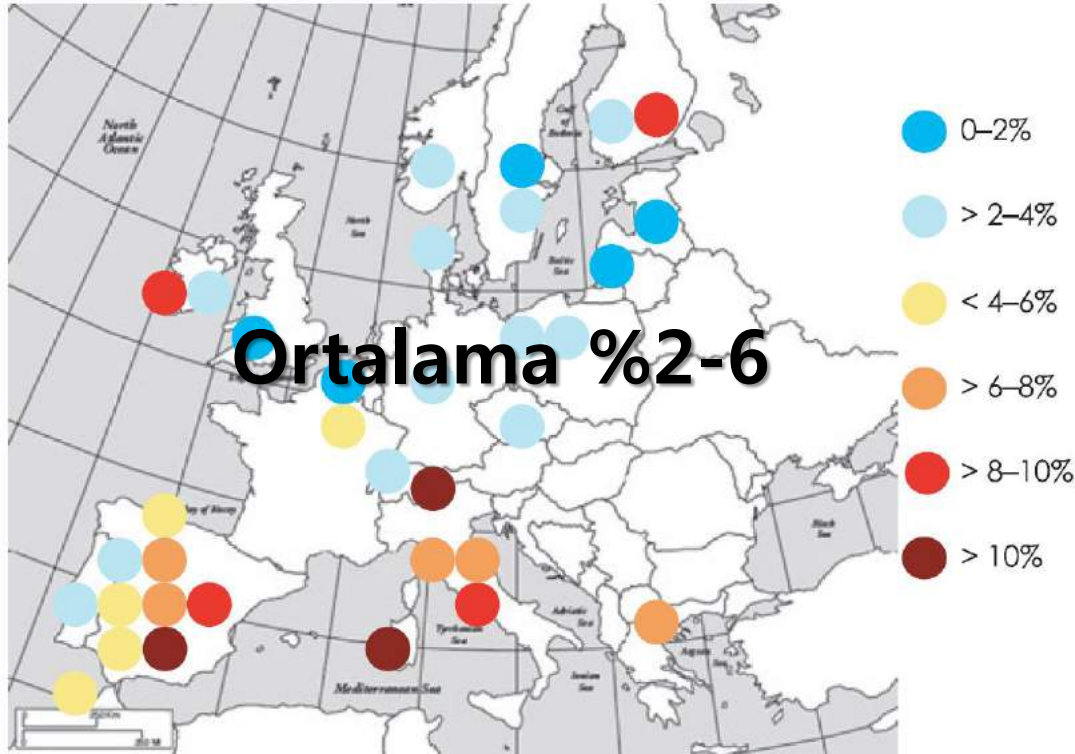
 2015 itibarı ile dünyada diyabetli kadın sayısı 199,5 milyon (2030 da 313,3 milyon)

 2015'de canlı doğum yapan kadınları %16,2'si gebelik hiperglisemisi ne sahiptir. Bunların %85,1'i GDM kalanı diğer tiplerdir.

 Her 7 doğumdan 1'i gestasyonel diyabetlidir.       

 GDM olan kadınların %50'si 5-10 yıl içinde tip 2 DM geliştirir.

Avrupa'da GDM Sıklığı



- Kuzeyde güneye göre daha seyrek
- Tarama yöntemi ve sınır değerler konusunda görüşbirliği yoktur.

TURDEP-II Çalışması: Gebelikte Diyabet Riski



Gebe sayısı: 371 (Kadınların %2.2)

Bilinen DM % (n)	Yeni DM %(n)	Toplam DM % (n)
%1,6 (6)	%4,9 (18)	%6,5 (24)

Diyabet ve gebelik komplikasyonları



Fetal

- Konjenital anomali
- Gelişme geriliği
- Polihidroamniyoz/oligoamniyoz
- Makrozomi
- Erken doğum
- Doğum travması
- Konjenital anomali

Neonatal

- Respiratuar distress sendromu
- Hipoglisemi
- Hiperbilirubinemi
- Serum elektrolit imbalansı
- ölüm

Maternal

- Spontan abortus
- Hiperglisemi
- Şiddetli hipoglisemi
- Uç organ hasarı
- Preeklampsi
- İdrar yolu infeksiyonu
- Kronik anemi
- Sezaryan doğum
- Postpartum kanama
- Postpartum doku infeksiyonu

Açık diyabette daha fazla komplikasyon gelişir



	Normal	Gestasyonal DM	Açık DM	p
Doğum ağırlığı (g)	3303 ± 64	3649 ± 51	3849 ± 72	<0.01
Makrozomi(%)	8	36	47	<0.01
Sezeryan(%)	5	10	14	<0.01
Hipoglisemi (%)	2	28	52	<0.01
Hipokalsemi(%)	0	4	7	<0.01
Hiperbilirubinemi(%)	15	23	21	<0.01
Polisetemi(%)	0	7	11	<0.01

GDM tedavi edilirse komplikasyonlar azalır



Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO)

25,505 gebe, 24-32. hf ,75 gr OGTT

Primer sonlanım :

- Fetal ağırlık
- Sezaryen
- Kordon C-peptid
- Neonatal hipoglisemi

Sekonder sonlanım:

- Preeklampsi
- Omuz distosisi
- Doğum travması
- Prematüre doğum
- YBÜ ihtiyacı

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 8, 2008

VOL. 358 NO. 19

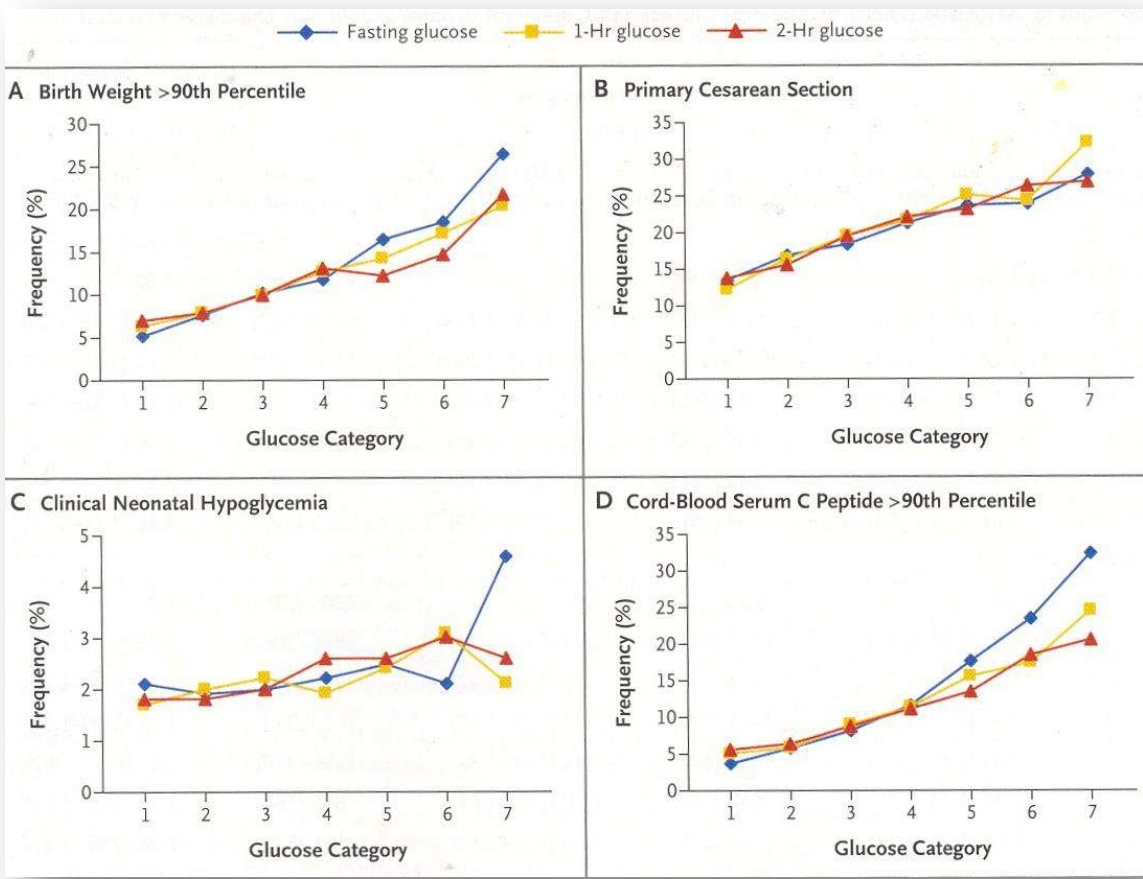
Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

The HAPO Study Cooperative Research Group*

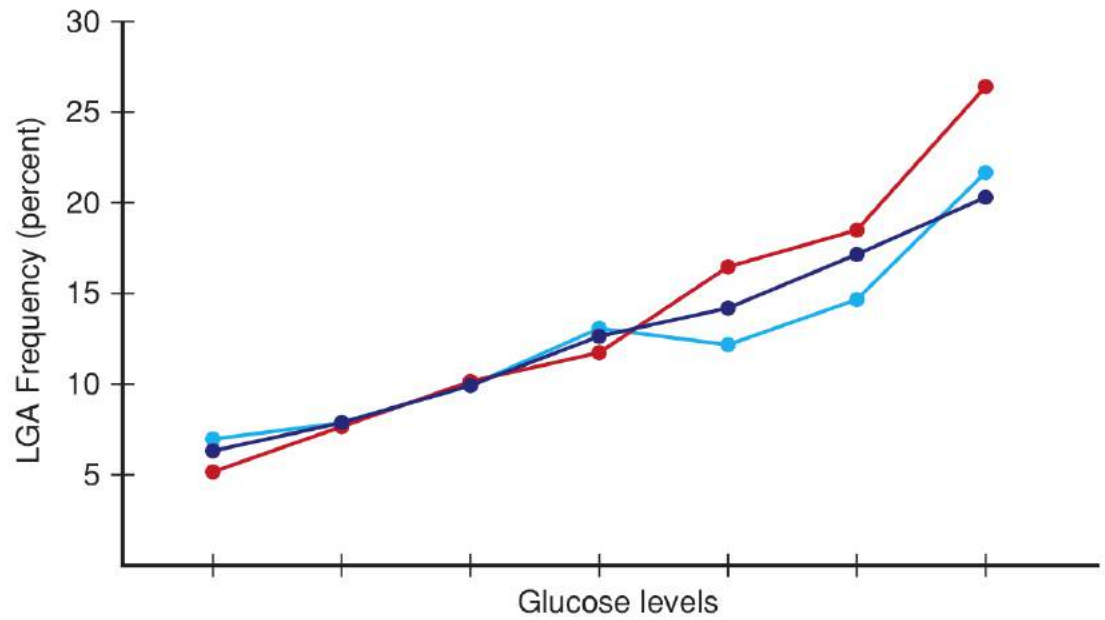


Maternal glukoz düzeyleri maternal ve fetal komplikasyon artışına yol açar

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO)



HAP0: Makrozomi/Glukoz İlişkisi



	≤ 75	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99	≥ 100
● Fasting	≤ 75	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99	≥ 100
● 1 hour	≤ 105	106-132	133-155	156-171	172-193	174-211	≥ 212
● 2 hour	≤ 90	91-108	109-125	126-139	140-157	158-177	≥ 178

Kılavuzlarda Tedavi Hedefleri



ACOG	ADA	CDA	IDF	NICE
<p>Optimal ölçüm sıklığı konusunda yeterli kanıt yoktur.</p> <p>Genel olarak günde 4 kez (açlık ve her öğün sonrası) ölçüm önerilir.</p> <p>Tokluk glukoz hedefi: 1. saat <140 mg/dl 2. saat <120 mg/dl</p>	<p>Hergün ölçüm önerilir.</p> <p>Plazma glukoz hedefleri: Açlık <105 mg/dl 1.saat <155mg/dl 2.saat <130 mg/dl</p> <p>Tam kan hedefleri: Açlık <95 mg/dl 1.saat <140mg/dl 2.saat <120 mg/dl</p> <p>İnsülin kullananlarda tokluk izleminin üstünlüğü gösterilememiştir.</p>	<p>Açlık ve tokluk KŞ her gün izlenmelidir.</p> <p>Glukoz hedefi: Açlık <95 mg/dl 1.saat <140 mg/dl 2.saat <120 mg/dl</p>	<p>Açlık ve tokluk KŞ her gün izlenmelidir, tercih en yemekten 1 saat sonrası ölçülmelidir.</p> <p>Kapiller glukoz hedefi: Açlık 90-99 mg/dl 1.saat <140 mg/dl 2.saat 120-127 mg/dl</p> <p>Hastanın güven ve konforlu olacağı mümkün olan en düşük değerlere inilmelidir.</p>	<p>Çoklu enjeksiyon alan hastalarda açlık, öğün öncesi, öğün sonrası 1 . saat ve yatma zamanı ölçülmelidir.</p> <p>Diğerlerinde açlık ve öğün sonrası 1. saat izlenmelidir.</p> <p>Glukoz hedefi: Açlık <95 mg/dl 1.saat <140 mg/dl 2.saat <115 mg/dl</p>

Gebelerde glisemik hedefler: TEMD önerileri



	Hedef ^(*)	Gebelikte
A1C	≤%7 (≤53 mmol/mol)	%6 - 6.5 (42 -48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	60-100 mg/dl
Öğün sonrası 1.st PPG	-	<140 mg/dl ^(**) (tercihen <120 mg/dl)
Öğün sonrası 2.st PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl

Diyabet ve gebelik tedavisi:



- Beslenme
- Egzersiz
- İnsülin/OAD
- Sık kan şekeri kontrolü



Tibbi Beslenme Tedavisi



Gestasyonel Diyabette Tıbbi Beslenme Tedavisi



KiŖiye 6zg6 beslenme planı yapılmalıdır.

Anne ve fet6sun geliŖimi ve beslenmesi için gerekli besin 6ge lerini sağlarken normo-glisemiyi korunmalıdır.

Karbonhidrat t6kretimini ayarlanmalıdır.

Kalori Hesabı



Günlük ihtiyaçlar:

BKİ<22 ise 40 kkal/kg

BKİ 22 ile 25 arasındaki gebe kadınlar 30 kkal/kg

BKİ 26-29 arasında olanlara 24 kkal/kg

BKİ>30 olanlarda 12-15 kkal/kg

Beslenme



Günlük kalori dağılımı

- 10-20% kahvaltı
- 20-30% öğlen yemeği
- 30-40% akşam yemeği



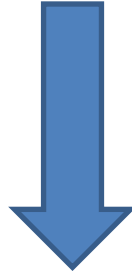
Beslenme içeriği

- % 45-50 karbonhidrat
- % 18-20 protein
- % 30-35 yağ

GDM'de TKŞ önemlidir.



Gebelik esnasındaki postprandial hiperglisemi fetal makrozo miden sorumlu en önemli risk faktörüdür.



Öğünlerdeki karbonhidrat içeriği post-prandial hiperglisemiye belirler.

Karbonhidratların Oranları



Post-prandial hiperglisemiği önleyen oranlar

- Sabah % 33
- Öğle % 45
- Akşam % 40

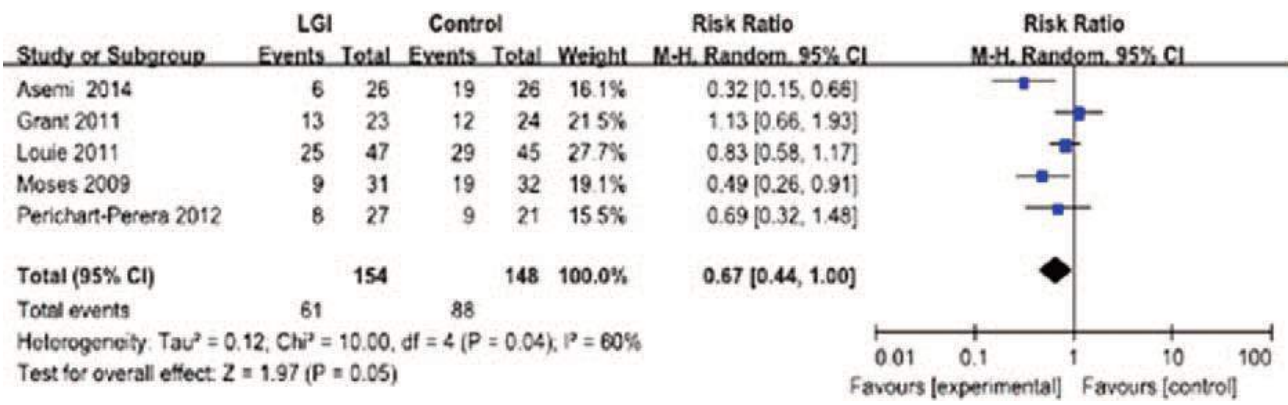
Karbonhidrat Tipi



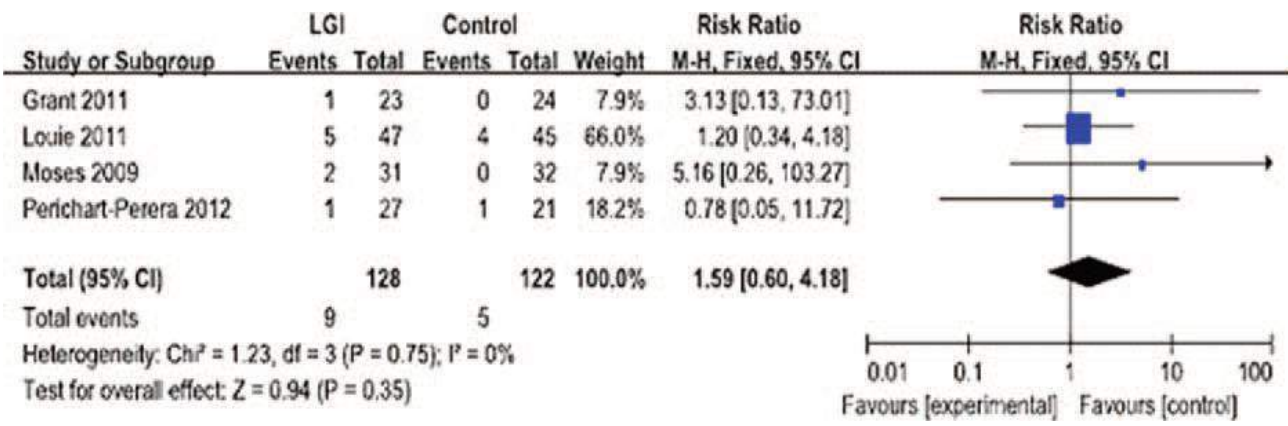
- Yüksek ve düşük glisemik indeks
- Düşük karbonhidratlı diyetler
- Düşük kalorili diyetler



Düşük GI diyetlerin etkinliği



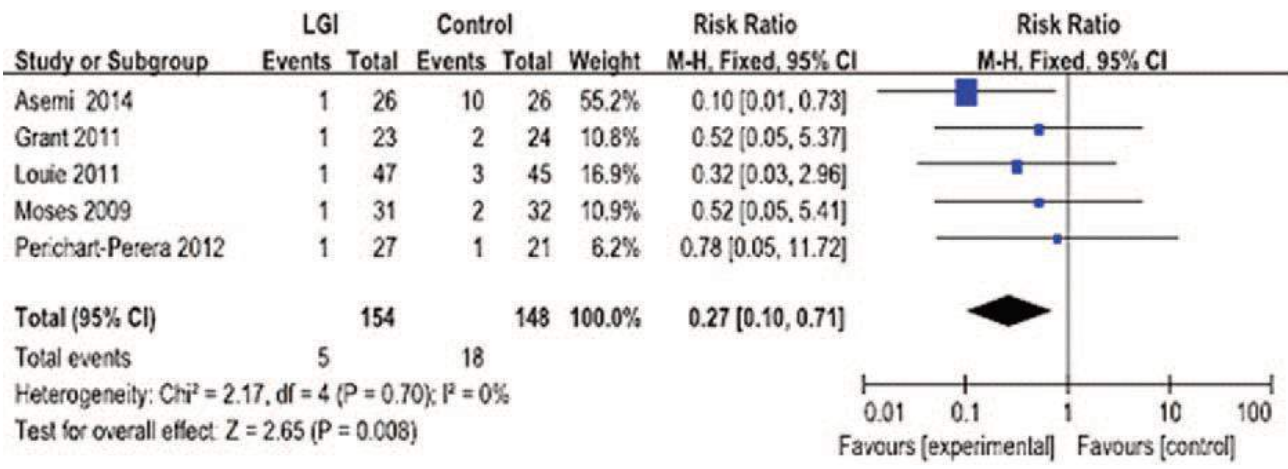
İnsülin kullanım oranı



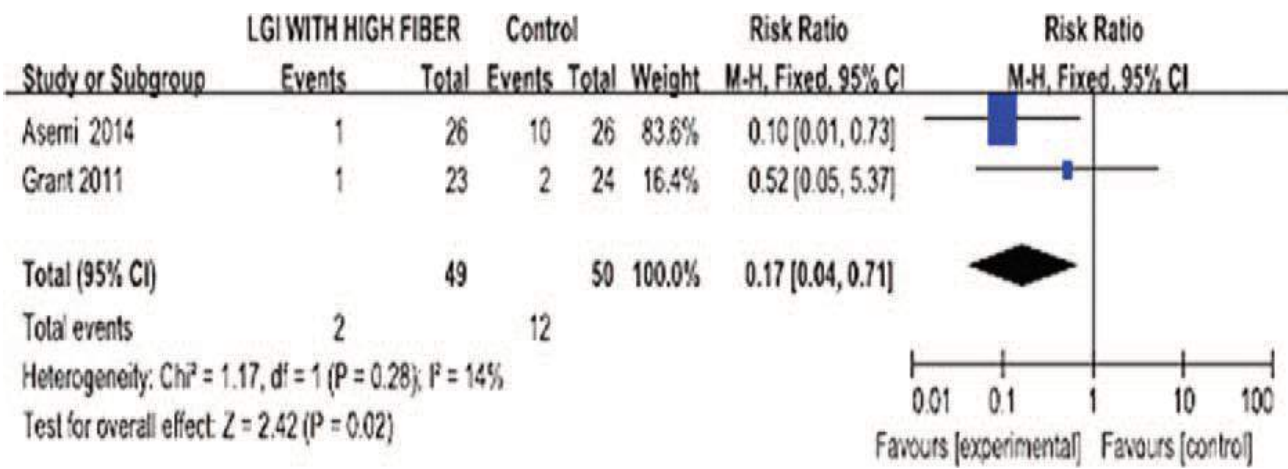
Makrozomi



Düşük GI + Yüksek lifli diyetlerin etkinliği



İnsülin kullanım oranı

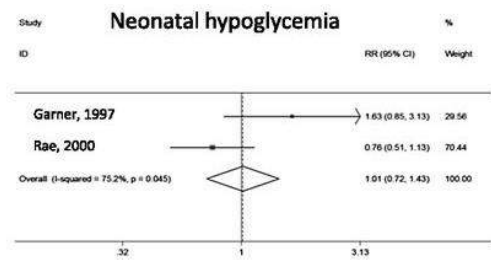
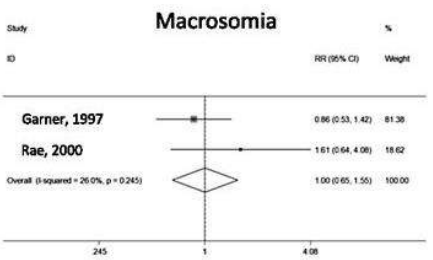
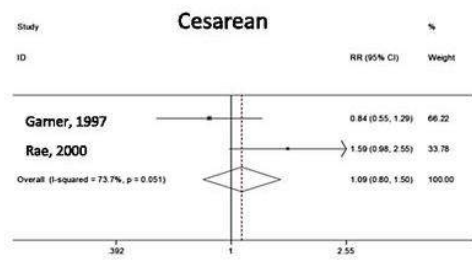


Makrozomi

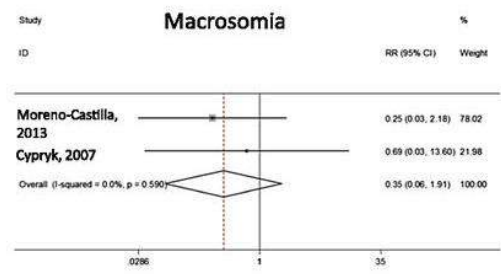
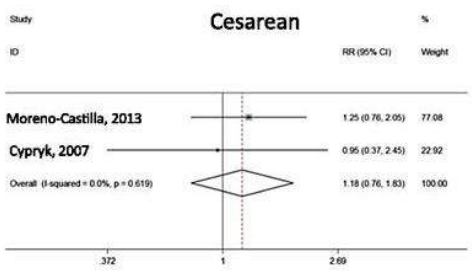
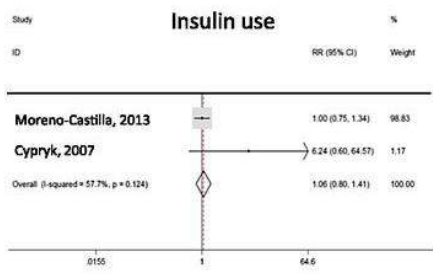
GDM'de Farklı Diyetlerin Etkinliği



Enerji kısıtlı diyet



Düşük KH diyeti



GDM ve Protein Gereksinimi



Annenin yaşı	Protein
15 yaşından küçük gebelerde	1.7 gr/kg/gün
15-20 yaşındaki gebelerde	1.5 gr/kg/gün
20 yaş üzerindeki gebelerde	1.2 gr/kg/gün
Hayvansal kaynaklı protein toplam <u>proteinin % 50'si ise</u>	10 gr/gün EK
Bitkisel kaynaklı protein toplam <u>proteinin % 75'i ise</u>	20 gr/gün EK

GDM ve Yağ tüketimi



- Günlük enerjinin %30 -35'i yağdan gelmelidir.
- Doymuş yağlar total enerjinin %10 veya daha azını oluşturmalıdır.
- Linoleik asit: 13 g/gün
- α linolenik asit: 1.4 g/gün
- Hedef:
 - Fetusun gereksinimini karşılamak (Beyin Gelişimi)
 - Anneyi obezite, koroner kalp hastalığı riskinden korumak

Diyabetik gebede egzersiz



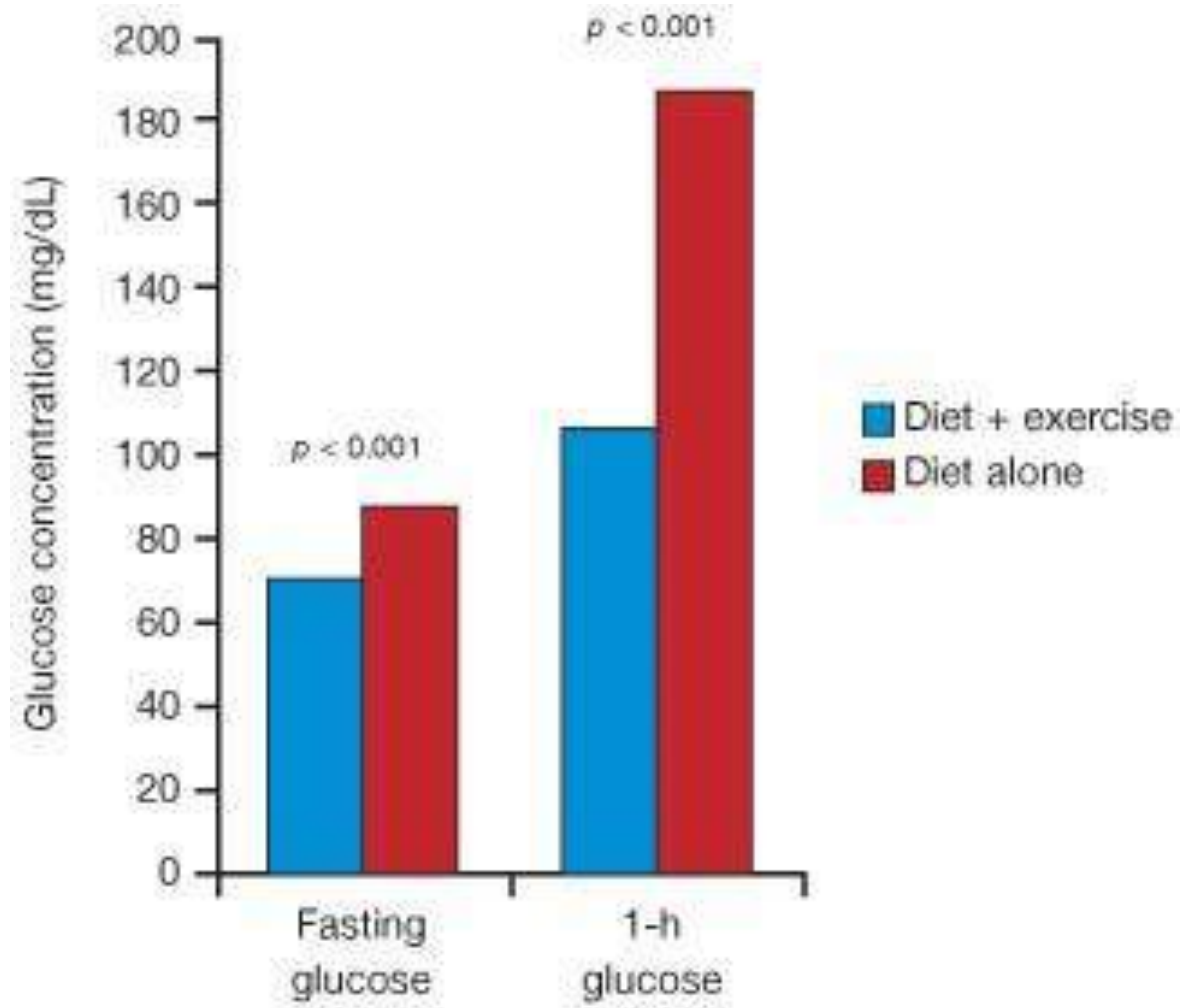
Yapabilecek olan gebeler için günde **30 dk** fiziksel aktivite:

- Yürüme
- Yapılandırılmış kas güçlendirme
- Yüzme





Diyet ve egzersizin açlık ve 1. saat tokluk kan şekerine etkisi



IDF gebelikte kilo alımı



If the BMI is	Recommended weight gain is
Less than 18.5	12.5 – 18 kg
18.5 - 24.9	11.5 - 16 kg
25 - 29.9	7 - 11.5 kg
Over 30	5 - 9 kg

Diyabetik gebede yaşam tarzı değişikliği



**Uygun diyetle GDM kadınlarda glisemik kontrol oranı
%75-80**

Farmakolojik Tedavi





Kılavuzlarda Farmakolojik Tedavi

ACOG	ADA	CDA	IDF	NICE
<p>Tedavi için eşik değer belirtilmemiş İnsülin/OAD eşit etkinliktedir. Her ikisi de ilk seçenek olarak kullanılabilir.</p>	<p>MNT ile hedefe ulaşamamışsa farmakolojik tedavi başlanmalıdır.</p> <p>Glyburid ve metforminle kısa dönem son uçlar vardır. Uzun dönem verisi eksiktir.</p>	<p>MNT ile 2 hafta içinde hedefe ulaşamamışsa farmakoterapi başlanmalıdır.</p> <p>İnsülin (MDI) tercih edilmelidir.</p> <p>İnsülinle uyumsuz veya reddediyorsa metformin veya glyburid kullanılabilir.</p>	<p>MNT ile hedefe ulaşamamışsa farmakolojik tedavi başlanmalıdır.</p> <p>İnsülin tercih edilmelidir.</p> <p>Metformin ve glyburid etkin ve güvenlidir.</p>	<p>MNT ile 1-2 hafta içinde hedefe ulaşamamışsa metformin başlanmalıdır</p> <p>İnsülin</p> <ul style="list-style-type: none">• Metformin kontrendik e hastalarda,• Tanıda AKŞ > 126 mg/dl ise• AKŞ 108-125 mg/dl + komplikasyon (makrozomi, hidramnios) önerilmektedir. <p>İnsülin metformine de eklenebilir.</p> <p>Glyburide</p> <ul style="list-style-type: none">• metformin ile hedefe ulaşamayan hastalarda• İnsülini istemeyenlerde• Metformini tolere edemeyenlerde önerilir.



- İki haftalık diyet tedavisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan GDM'li kadınlarda insülin tedavisine başlanmalıdır (Sınıf D, ortak görüşe dayalı kanıt).*
- İnsülin tedavisi hastanın gereksinimlerine göre yoğunlaştırılabilir [Sınıf A, Düzey 1A kanıt (4)].*

İki haftalık diyet tedavisine rağmen APG >105 veya 1. st PG >140 mg/dl ise insülin başlanmalıdır (hipoglisemi riskine karşı eğitilmiş, bilinçli hastalarda APG >95 mg/dl ise insülin tedavisine başlanabilir).

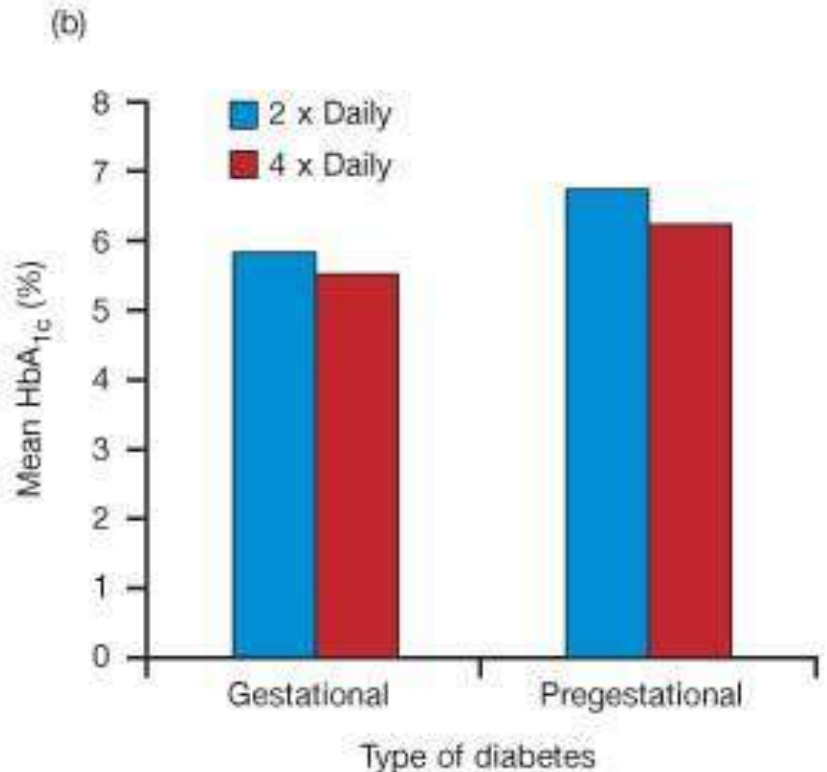
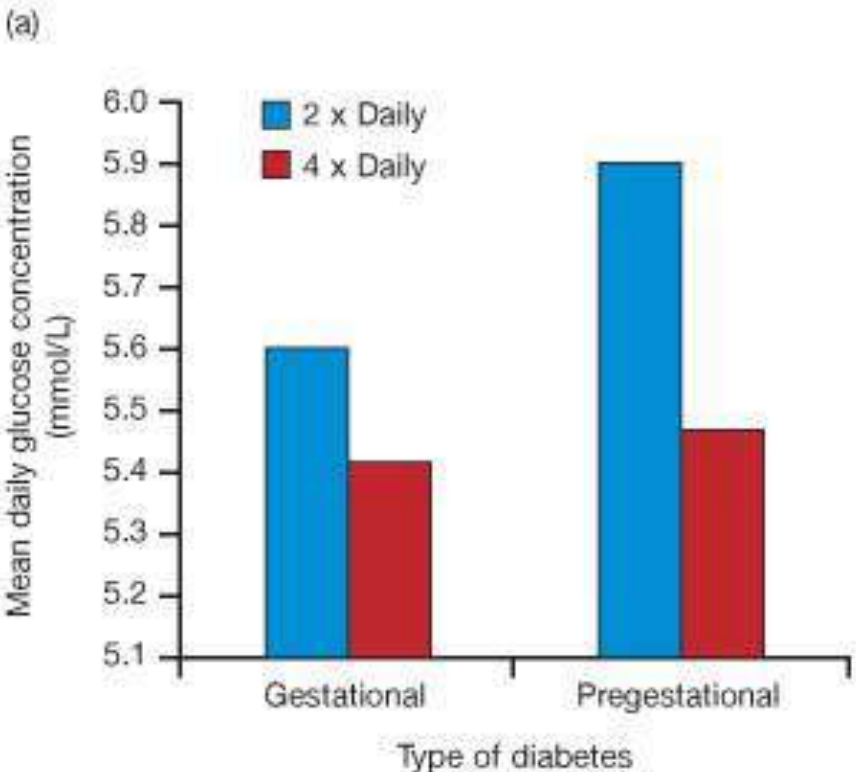
İnsülin Gebelik Kategorileri



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

İnsülin plasentayı geçmez

Farklı insülin uygulamalarının glisemik kontrole etkisi





Gebelikte önerilen total günlük insülin başlangıç dozu

Gebelik haftası	Total günlük insülin dozu
1-18 hafta	0,7 U/kg gerçek vücut ağırlığı
18-26 hafta	0,8 U/kg gerçek vücut ağırlığı
26-36 hafta	0,9 U/kg gerçek vücut ağırlığı
36-40 hafta	1,0 U/kg gerçek vücut ağırlığı

70 kg bir vaka için: Günlük insülin ihtiyacı $70\text{kg} \times 0,7 = 48 \text{ Ü}$

Sabah 8
Öğlen 8
Akşam 8

Kısa etkili

Sabah 12
Akşam 12

NPH/Uzun etkili

Hangi insülin



İnsan insülinleri

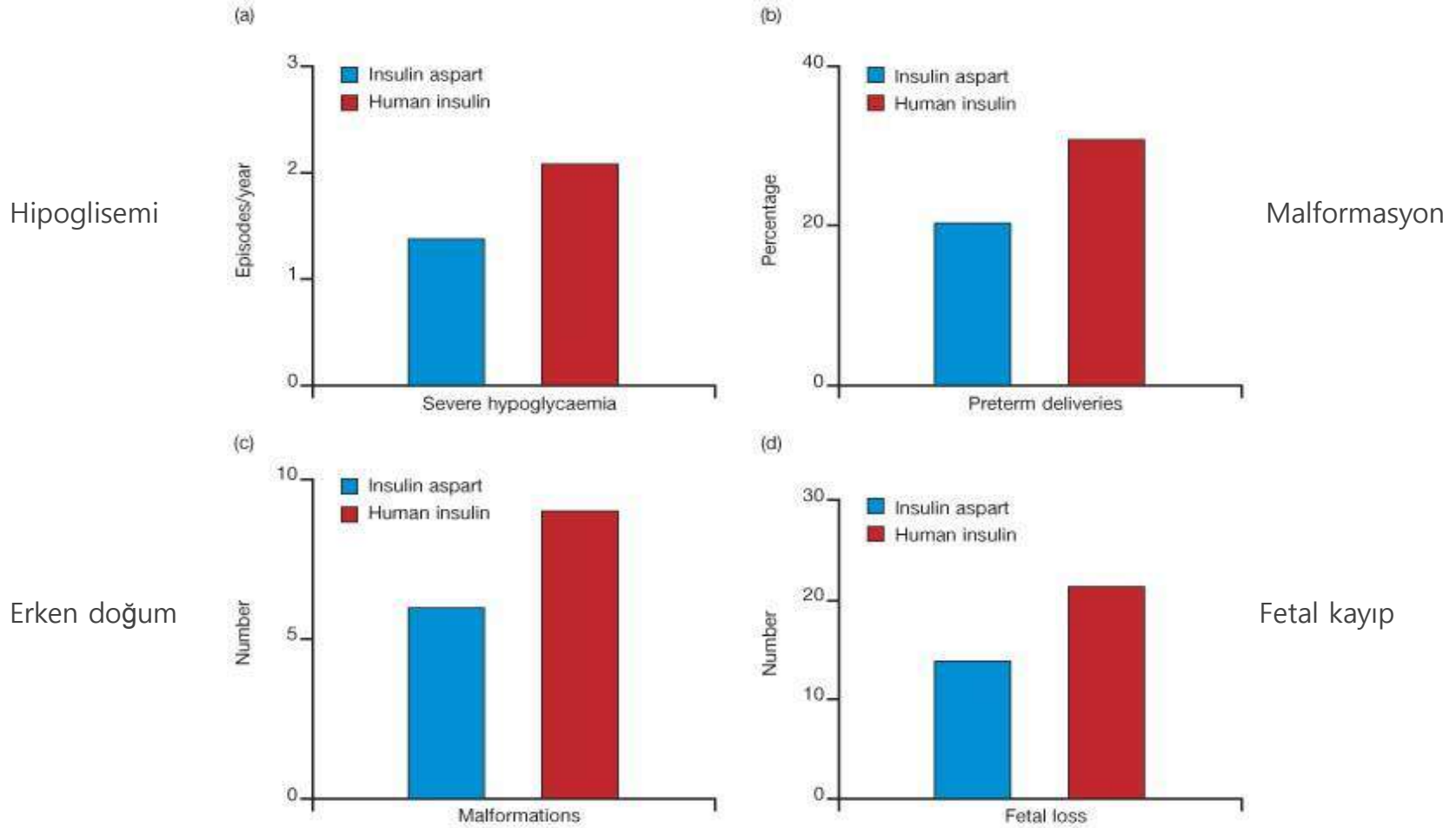


Analog insülinler



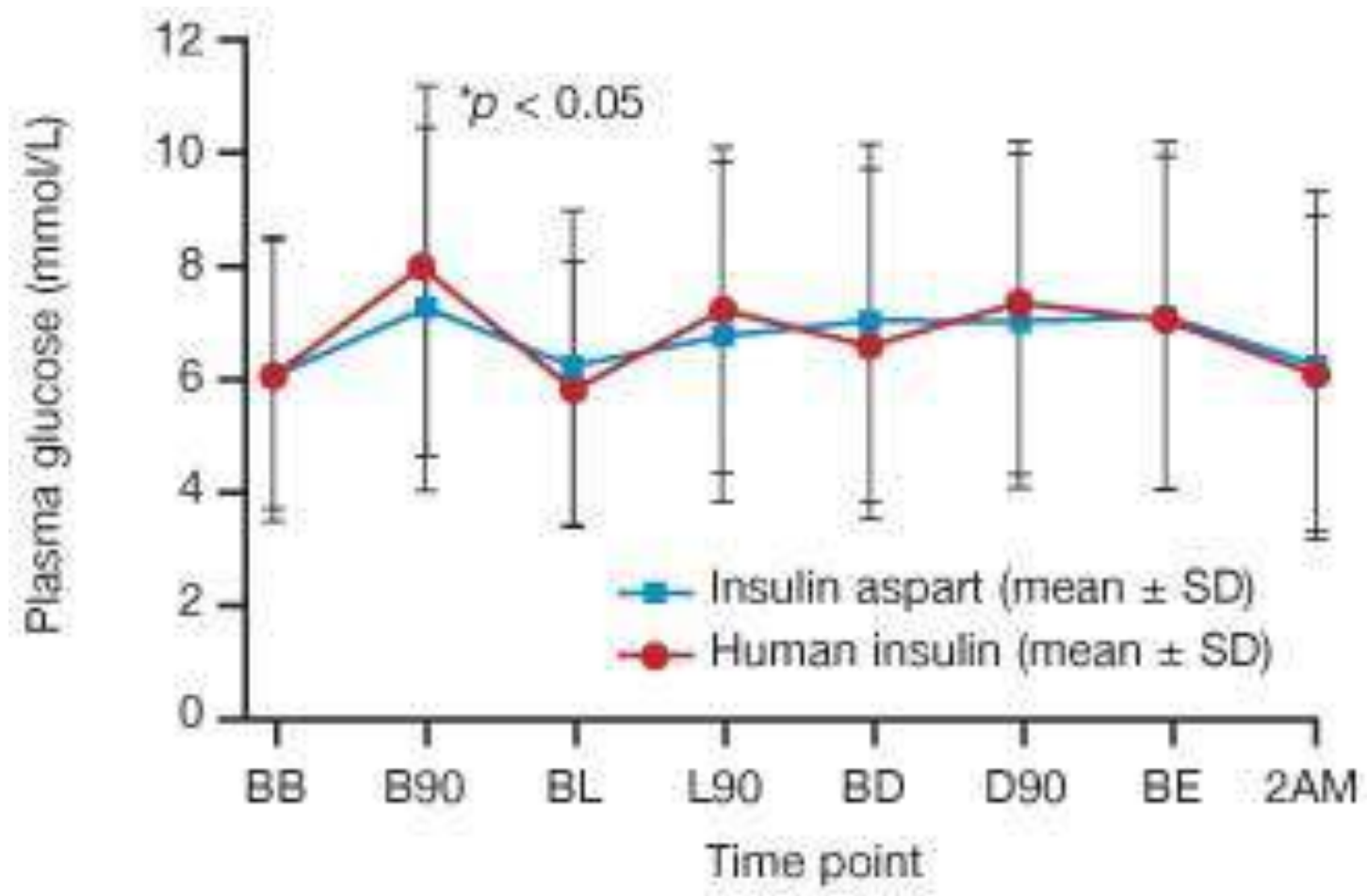
İnsülin aspart vs. Human regüler insülin: Olumsuz sonuçlanım

322 tip 1 DM gebe kadın





NPH insüline ilave aspart veya regüler insülin kullanımının glukoz profili üzerine etkisi





GDM Kısa Etkili İnsülin Analogları

Studies	Number of patients	Regular	Outcomes
Jovanovic and cols. (22)	42	23	↓ PP with lispro
Bhattacharyya and cols. (23)	157	89	↓ HbA1c with lispro
Persson and cols. (24)	33	17	↓ PP and HbA1c with lispro; WR
Mecacci and cols. (25)	49	19	↓ PP with lispro
Loukovaara and cols. (26)	69	33	↓ PP and HbA1c with lispro; WR
Garg and cols. (27)	62	0	↓ HbA1c with lispro; 24% LGA; 2CM
Pettitt and cols. (28)	27	14	↓ PP with aspart
Masson and cols. (29)	76	0	6 SA; 7 LGA; 4 CM; 6 WR
Carr KJ and cols. (30)	9	0	Pre-meal = to PP insulin injection
Cypryk K and cols. (31)	71	0	No difference
Wyatt and cols. (32)	500	0	27 CM when HbA1c > 2 SD mean nl in 1 st trim
Hod and cols. (33)	330	125	↓ Hypo and hyperglycemia
Mathiesen and cols. (34)	322	165	↓ PP and hypoglycemia with aspart
Hod and cols. (35)	322	165	↓ Fetal losses and preterm with aspart

Daha iyi TKŞ kontrolü

Daha iyi glisemik kontrol

Daha az komplikasyon

Daha az hipoglisemi

Daha az fütal kayıp



Uzun Etkili İnsülin Analogları

Studies	Number of patients	Type of DM	Glargine	Detemir	NPH	Outcom
Devlin and cols. (40)	1	T1D	1	0		Better glycemik kontrol vs. NPH
Holstein and cols. (41)	1	T1D	1	0		Better glycemik kontrol vs. NPH
Woolderink and cols. (42)	7	T1D	7	0		Delivery at 37-40 weeks; no CM
Di Cianni and cols. (43)	5	T1D	5	0		No CM
Dolci and cols. (44)	1	T1D	1	0		Better glycemik kontrol vs. NPH
Graves and cols. (45)	4	GDM	4	0		No nocturnal hypoglycemia
Caronna and cols. (46)	1	T1D	1	0		No adverse outcomes
Tortone and cols. (47)						No adverse outcomes
Pöyhönen-Alho (48)					49	Greater ↓ in HbA1c with glargine similar rates of glycemik kontrol and hypoglycemia
Price and cols. (49)		22 GDM			32	No ↑ in hypoglycemia, mean blood glucose, macrosomia and neonatal morbidity
Gallen and cols. (50)	115	T1D	115	0	0	Better glycemik kontrol with glargine vs. NPH No increase in CM rates ↓ Severe hypoglycemia
Imbergamo and cols. (51)					13	Better glycemik kontrol vs. NPH Higher frequency of femoral length < 50 th percentile with glargine
Di Cianni and cols. (52)					0	No influence in birth weight or increase in adverse outcomes
Fang and cols. (53)	112	T1D, T2D and 59	52	0	60	No significant differences in rates of maternal and neonatal complications ↓ macrosomia in pre-existing diabetes with glargine ↓ neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia with glargine
Smith and cols. (54)					25	No differences in mode of delivery, average birth weight, or neonatal outcomes between glargine vs. NPH
Lapolla and cols. (55)					0	No adverse outcomes
Negrato and cols. (56)	138	T1D, T2D, 55 DMG	55	0	83	↑ rates of NICU admission and fetal death in infants of pregestational diabetes NPH-treated infants born to mothers with pregestational diabetes ↑ rates of jaundice and CM in the NPH vs. glargine group ↓ dose of insulin and fewer maternal hypoglycemia
Mathiesen and cols. (57)	310	T1D	0	152	158	Detemir is not inferior to NPH in any of the evaluated outcomes

Daha iyi glisemik kontrol

Daha az komplikasyon

Daha az makrozomi

Daha az hipoglisemi

Daha az neonatal hipoglisemi

Daha az fetal ölüm

Daha az NICU gereknimi

Daha az sarılık

İnsülin glargine

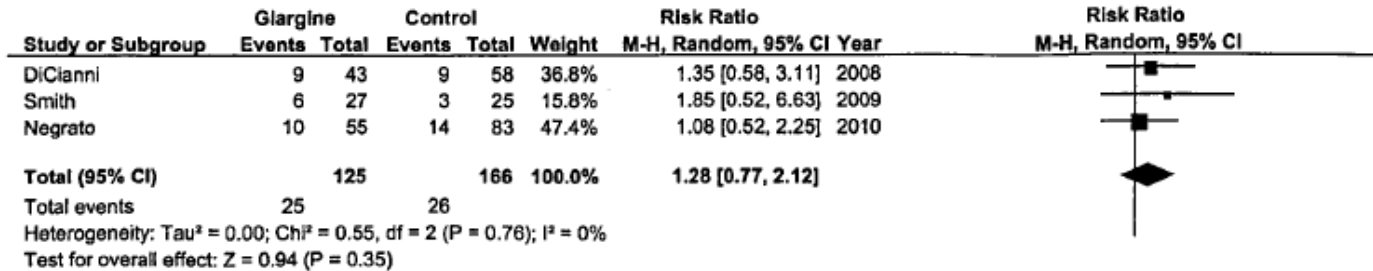


- İnsülin glargine insan insüline kıyasla 6 kat fazla IGF-1 aktivitesine sahiptir
- Şimdiye kadar insülin glargine ile gebeler üzerinde yapılmış random ize kontrollü bir çalışma yoktur
- İnsülin glargine plasentayı geçmemektedir.
- Küçük hasta sayısı ile yapılmış birden çok çalışmada gebelikte etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.

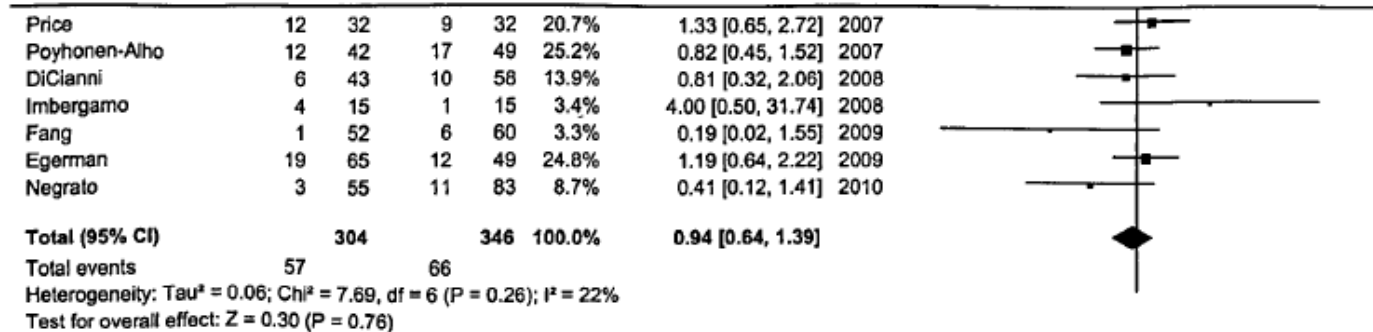
İnsülin glargine vs. NPH: Neonatal Sonuçlar



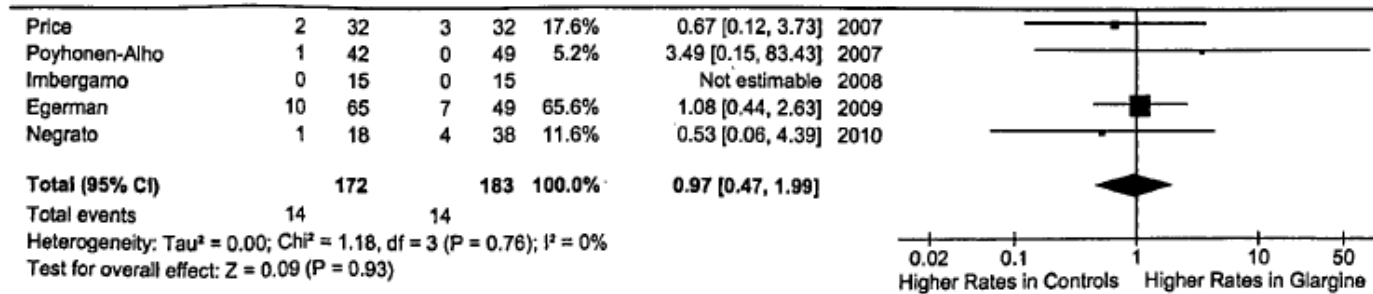
A. Macrosomia



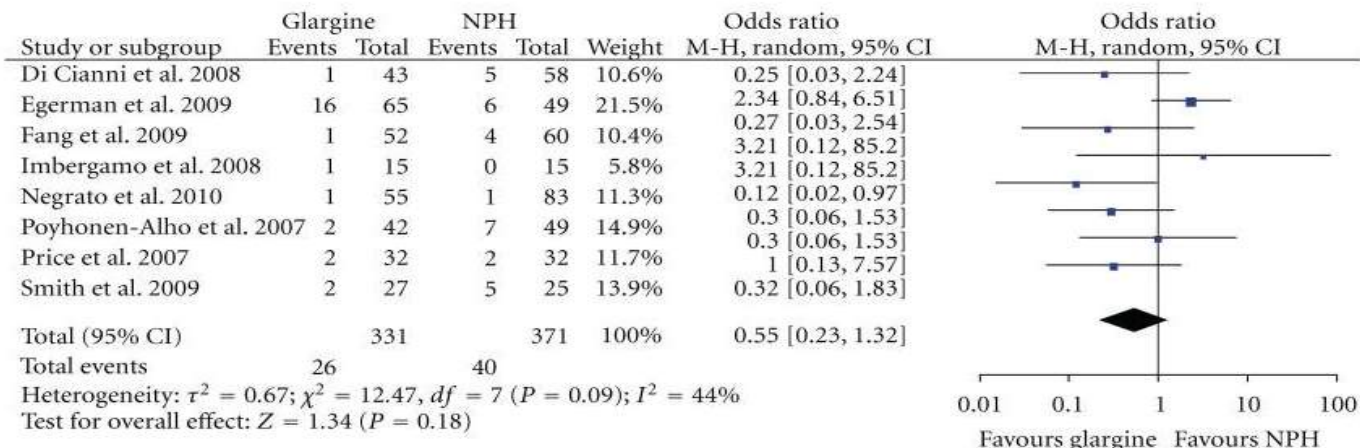
B. Neonatal Hypoglycemia



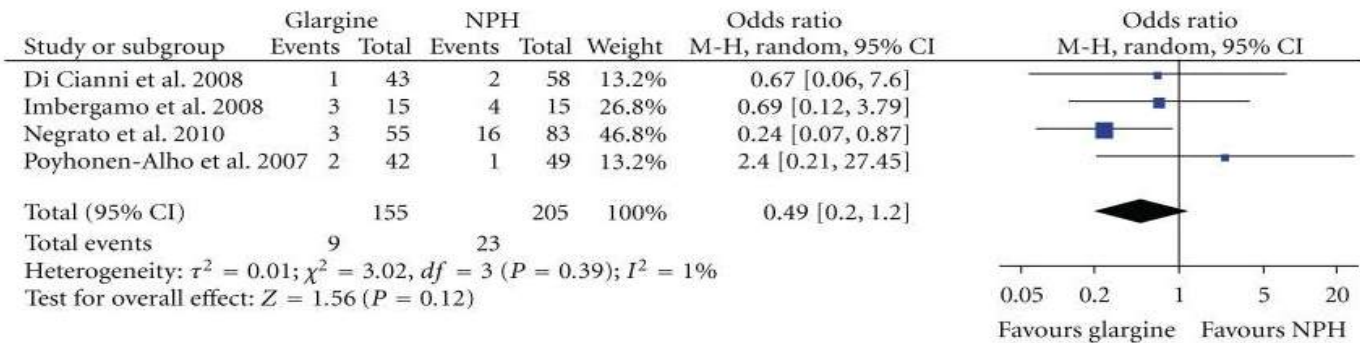
C. Congenital Anomalies



İnsülin glargine vs. NPH: Maternal Sonuçlar

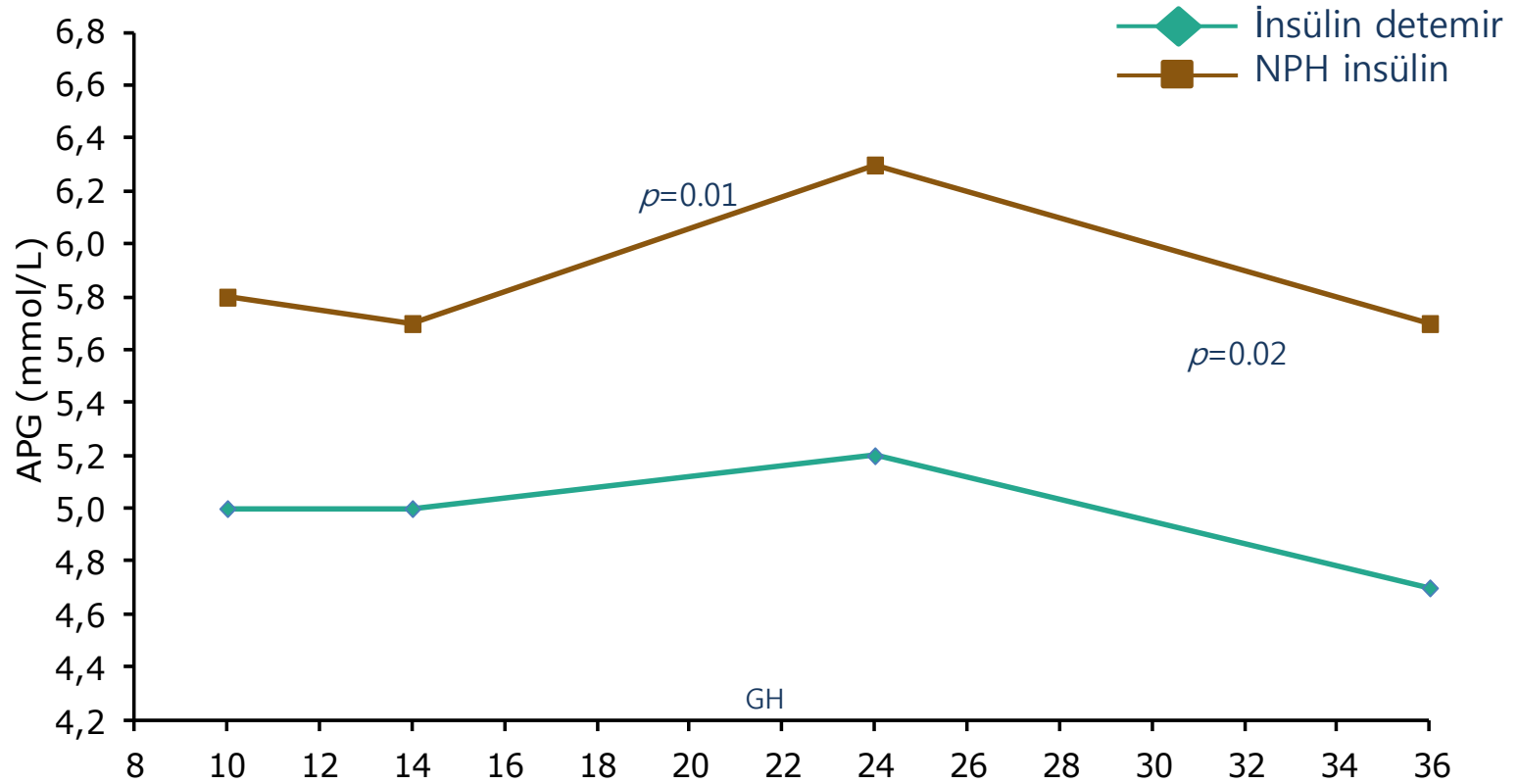


(c) Preeclampsia



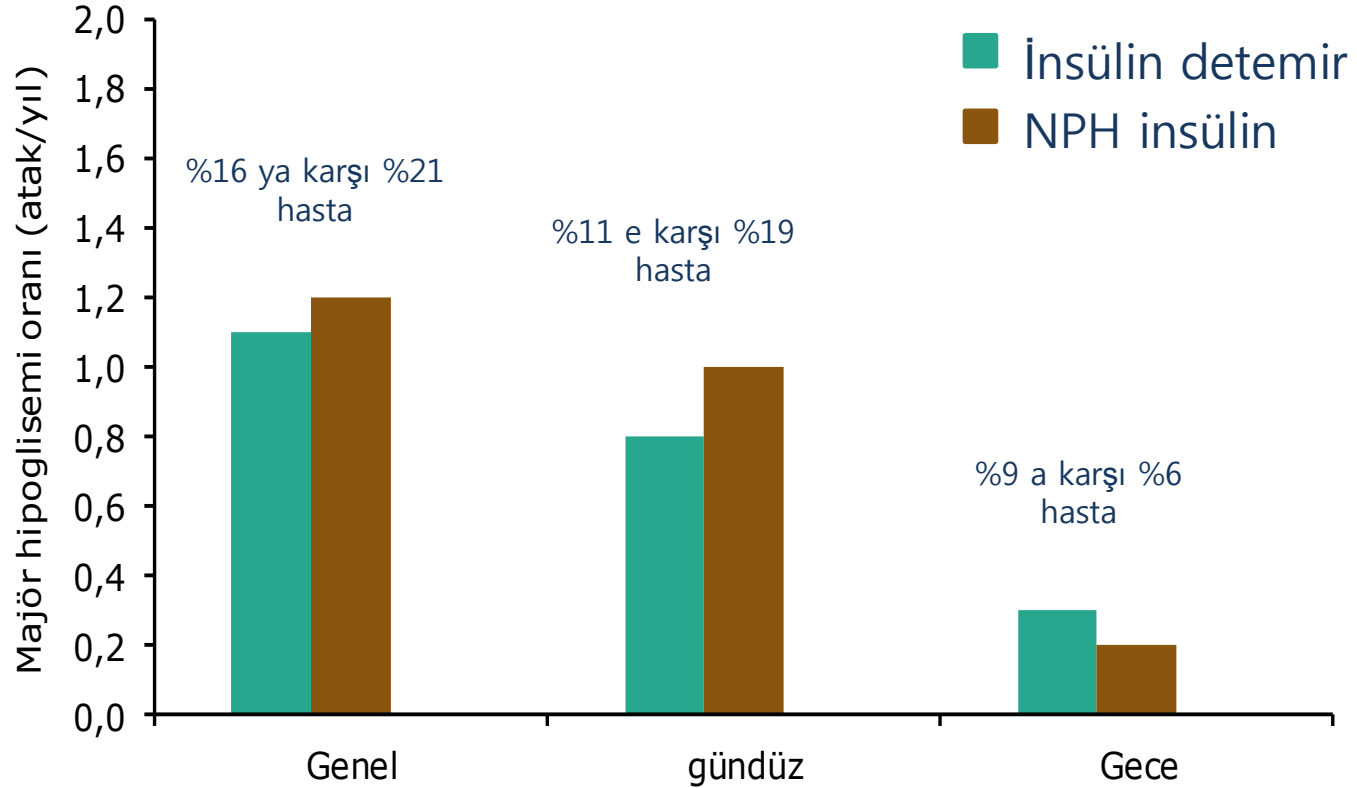
(d) Gestational/new-onset hypertension

İnsülin detemir vs. NPH insülin

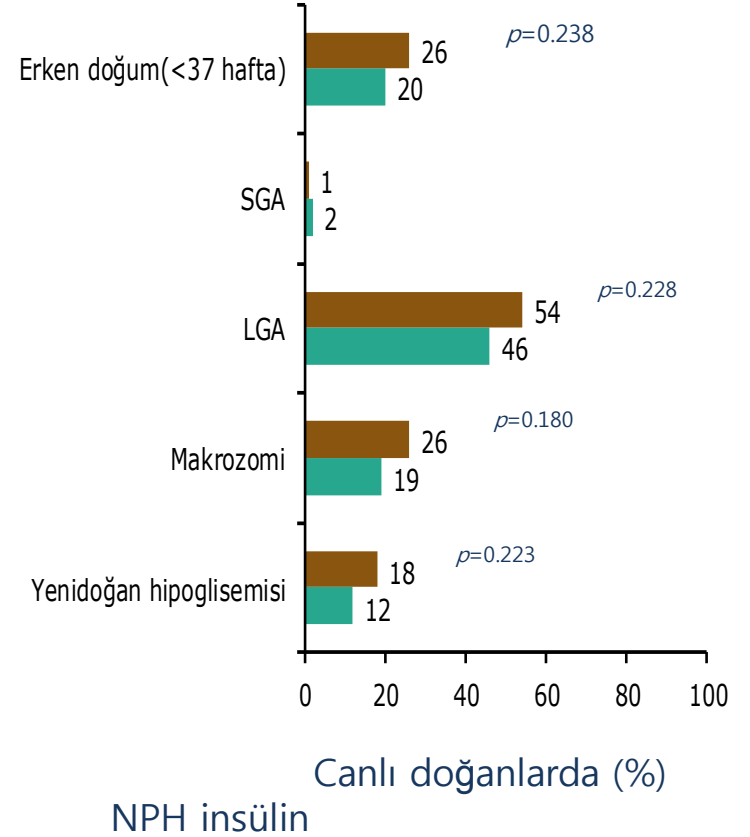
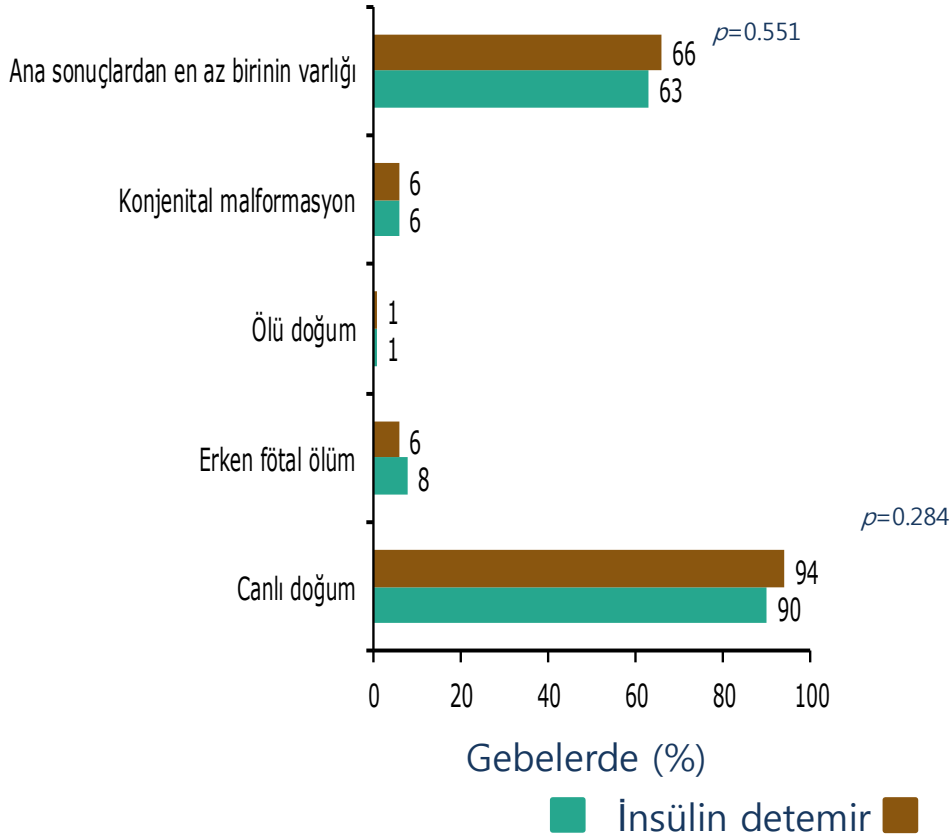


FPG, Açlık plazma glukozu; GH, gebelik haftası

Hipoglisemi



Neonatal sonuçlar



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

GDM Protaminlenmiş Lispro vs NPH



Number of subjects	Total	ILPSg	GDM	Total	NPHg	GDM
		T2DM			T2DM	
	53	7	46	36	18	18
Maternal outcome						
Gestational week at delivery	38.3 ± 1.4	38.4 ± 2.1	38.3 ± 1.3	38.6 ± 1.0	38.9 ± 0.9	38.4 ± 1.1
Caesarean section (%)	67.9	100	65.2	80.5	100	61.1
Preterm delivery (%)	7.5	0	8.7	2.8	0	5.5
Hypertensive disorders (%)	20.7	42.8	17.4	38.9	44.4*	33.3
Neonatal outcome						
Newborn weight (g)	3328.5 ± 517.1	3104.3 ± 444.7	3361.3 ± 523.5	3376.3 ± 604.2	3338.5 ± 669.3	3409.4 ± 561.2
LGA (%)	15.1	14.3	15.2	22.2	22.2	22.2
PI (g/cm ³)	2.2 ± 0.3	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.3	2.3 ± 0.3	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.3
PI > 2.85 g/cm ³ (%)	0	0	0	8.3	5.5	11.1
APGAR at 5'	9.7 ± 0.5	9.8 ± 0.4	9.7 ± 0.5	9.5 ± 0.7	9.4 ± 0.8	9.6 ± 0.5
Congenital malformations (%)	3.8	0	4.3	2.8	0	5.5
Neonatal hypoglycemia (%)	7.5	0	8.7	8.3	11.1	5.5
Hyperbilirubinemia (%)	9.4	0	10.9	8.3	11.1	5.5

GDM Karışım İnsülinler



Variable	Group A (BIAsp 30) (n=163)	Group B (BHI 30) (n=157)	p-values
Age (year, median, range)	29.15±3.97	29.64±4.52	<i>p</i> >0.05
Height (cm)	157.80±5.53	156.60±5.65	<i>p</i> >0.05
Weight (kg)	67.25± 11.03	66.24±12.15	<i>p</i> >0.05
Body mass index (kg/m ²)	26.01±3.40	25.83±3.40	<i>p</i> >0.05
Weeks of gestation at start of diagnosis	19.32±6.34	19.89 ±7.12	<i>p</i> >0.05
Weeks of gestation at insulin initiation	21.67±9.27	22.39±10.14	<i>p</i> >0.05
Maternal weight gain (kg)	10.32±2.45	10.79±3.13	<i>p</i> >0.05
FPG at entry (mg/dl)	103.77±17.94	108.24±24.88	<i>p</i> >0.05
FPG at confinement (mg/d)	92.97±14.44	95.43±18.96	<i>p</i> >0.05
2-hour PPG at entry (mg/d)	164.66±38.71	163.83±48.12	<i>p</i> >0.05
2-hour PPG at confinement (mg/d)	127.59±28.99	126.98 ± 29.89	<i>p</i> >0.05
HbA _{1c} at entry (%)	6.05±0.82%	6.21±0.96%	<i>p</i> >0.05
HbA _{1c} at confinement (%)	5.81±0.62%	5.95±0.70%	<i>p</i> >0.05
Insulin dose at entry (U)	6	6	
Insulin dose at confinement (U)	19.83±15.75	26.34±23.15	<i>p</i> =0.0006

Variable	Group A (BIAsp 30) (n=163)	Group B (BHI 30) (n=157)	p-values
Caesarean section delivery (n, %)	144 (88.3%)	141 (88.1%)	<i>p</i> >0.05
Gestational week at delivery	38.28±1.63	37.61±1.46	<i>p</i> >0.05
Neonatal parameters			
Length (cm)	48.14±2.14	47.79±2.58	<i>p</i> >0.05
Weight (g)	3.20±0.42	3.19±0.52	<i>p</i> >0.05
Percentile rank			
0–10	10.6	11.9	
10–25	11.9	23.8	
25–50	23.1	21.9	
51–75	25.0	21.9	
75–90	23.1	13.8	
>90 (macrosomia)	6.3%	6.9%	<i>p</i> =0.819
Apgar score (1 min)	8.08±0.51	8.02±0.45	<i>p</i> >0.05
Apgar score (5 min)	9.06±0.51	9.05±0.57	<i>p</i> >0.05

Gebelikte İnsülin Pompası





İnsülin pompası (CSII) vs. Çoklu İnsülin Enjeksiyonu (MDI)

Tek merkezli 5 çalışma (İtalya'da yapılmış); 153 kadın ve 154 gebelik

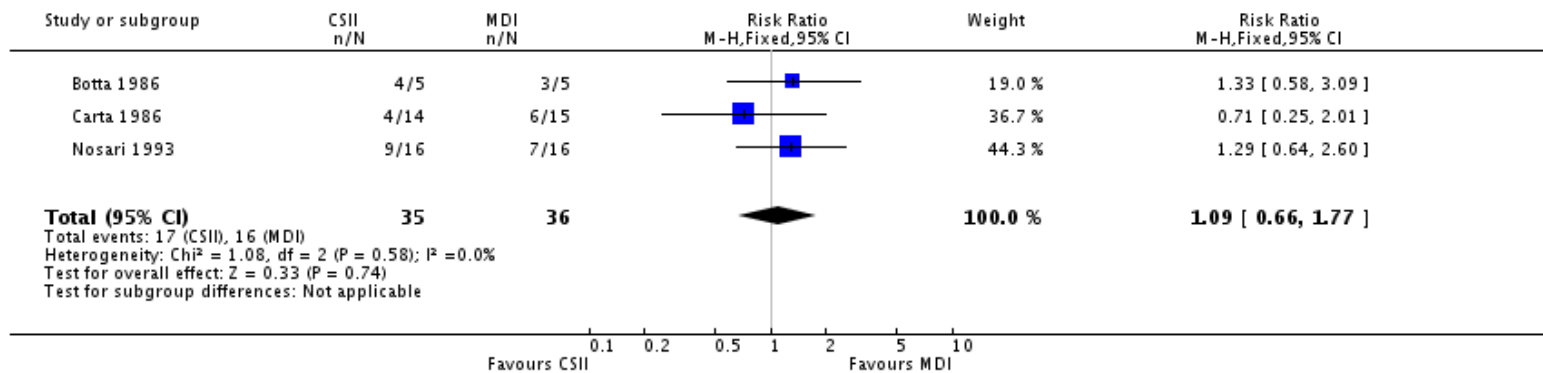
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with MDI	Risk with GRADE CSII				
Large-for-gestational age	Study population		RR 4.15 (0.49 to 34.95)	73 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ¹²	Study population and moderate risks were not calculated, due to the small sample size, few events, and no events in the MDI group
	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)				
Perinatal mortality (stillbirth and neonatal mortality)	Study population		RR 2.33 (0.38 to 14.32)	83 (4 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ¹²	Moderate risks were not calculated, due to the small sample size and few events
	24 per 1000	55 per 1000 (9 to 341)				
Mortality or morbidity composite				(0 studies)	outcome not reported	
Neonatal hypoglycaemia	Study population		RR 1.00 (0.07 to 14.64)	32 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW ²³	
	63 per 1000	63 per 1000 (4 to 915)				
Adiposity (infant)				(0 studies)	outcome not reported	
Type 1 and type 2 diabetes (infant)				(0 studies)	outcome not reported	



İnsülin pompası (CSII) vs. Çoklu İnsülin Enjeksiyonu (MDI)

Caesarean section

Review: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes
Comparison: 1 Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections
Outcome: 2 Caesarean section

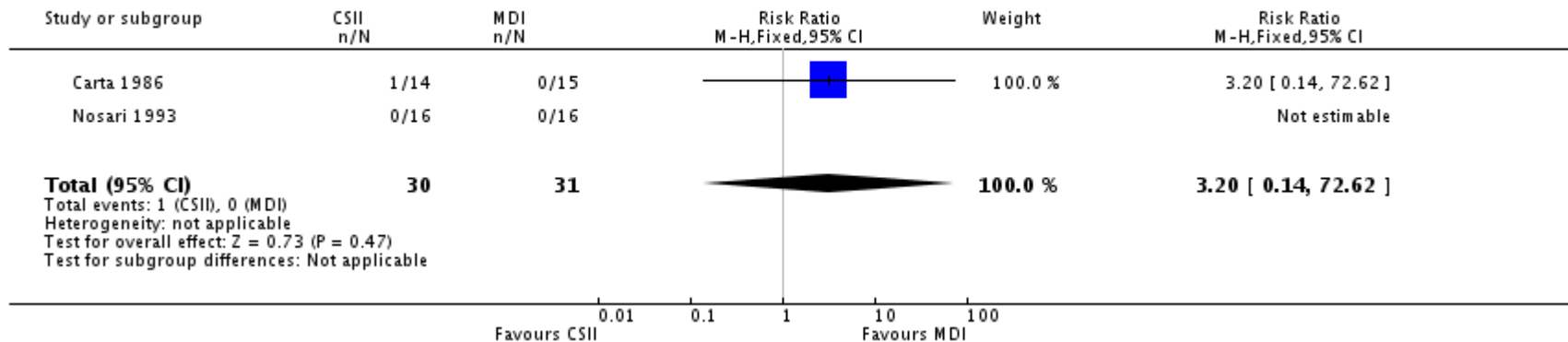




İnsülin pompası (CSII) vs. Çoklu İnsülin Enjeksiyonu (MDI)

Macrosomia

Review: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes
Comparison: 1 Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections
Outcome: 25 Macrosomia

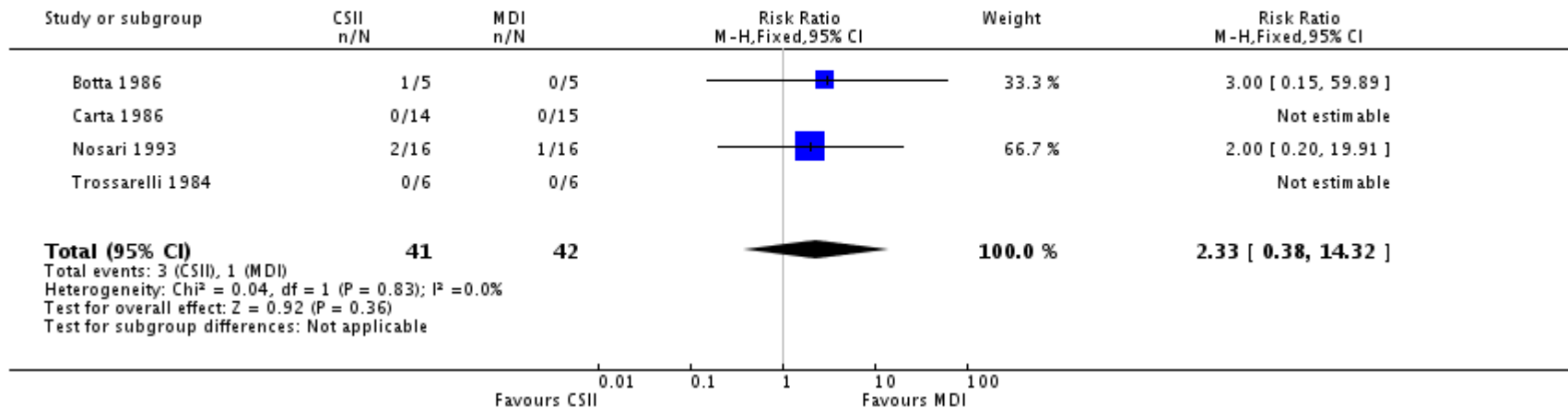




İnsülin pompası (CSII) vs. Çoklu İnsülin Enjeksiyonu (MDI)

Perinatal mortality

Review: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes
 Comparison: 1 Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections
 Outcome: 5 Perinatal mortality

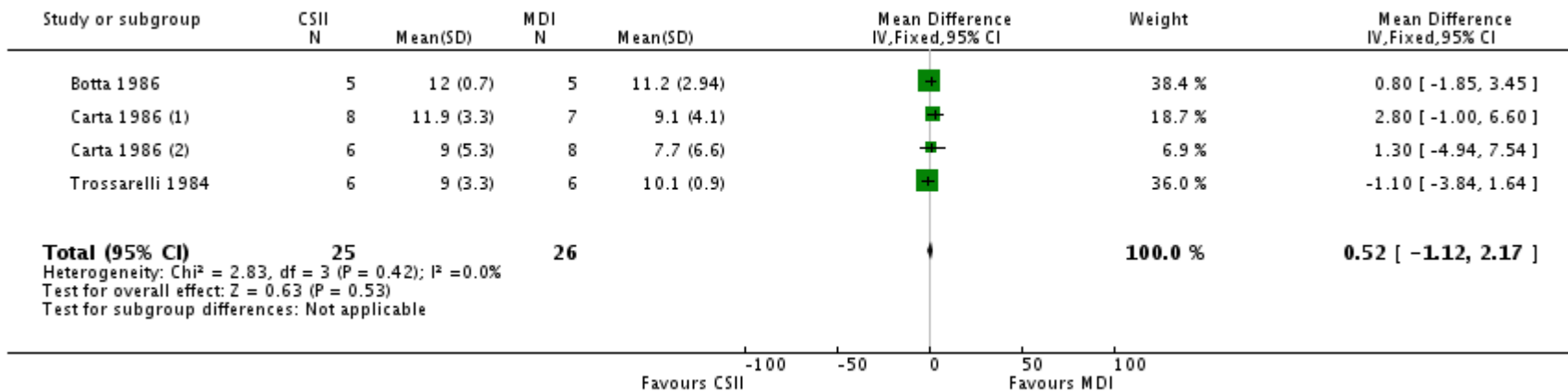




İnsülin pompası (CSII) vs. Çoklu İnsülin Enjeksiyonu (MDI)

Weight gain during pregnancy

Review: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes
Comparison: 1 Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections
Outcome: 10 Weight gain during pregnancy



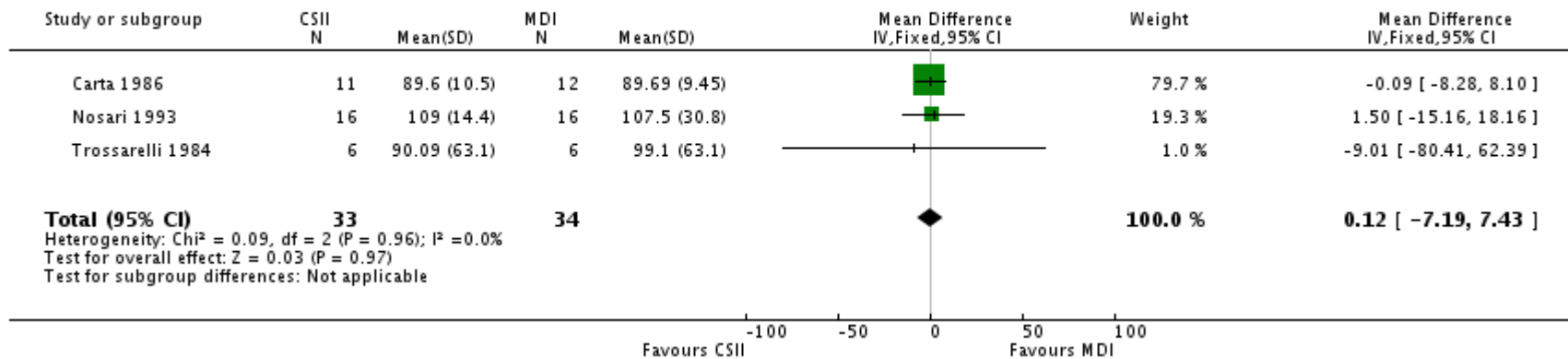
(1) Type 1 diabetes
(2) Type 2 diabetes



İnsülin pompası (CSII) vs. Çoklu İnsülin Enjeksiyonu (MDI)

Maternal 24-hour mean blood glucose (mg/dL) first trimester

Review: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes
Comparison: 1 Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections
Outcome: 11 Maternal 24-hour mean blood glucose (mg/dL) first trimester

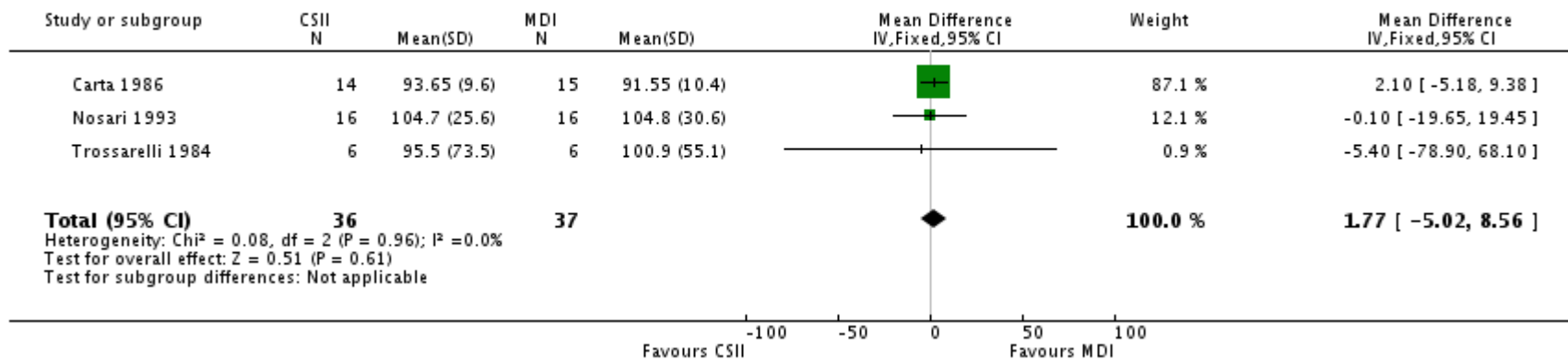




İnsülin pompası (CSII) vs. Çoklu İnsülin Enjeksiyonu (MDI)

Maternal 24-hour mean blood glucose (mg/dL) second trimester

Review: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes
Comparison: 1 Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections
Outcome: 12 Maternal 24-hour mean blood glucose (mg/dL) second trimester

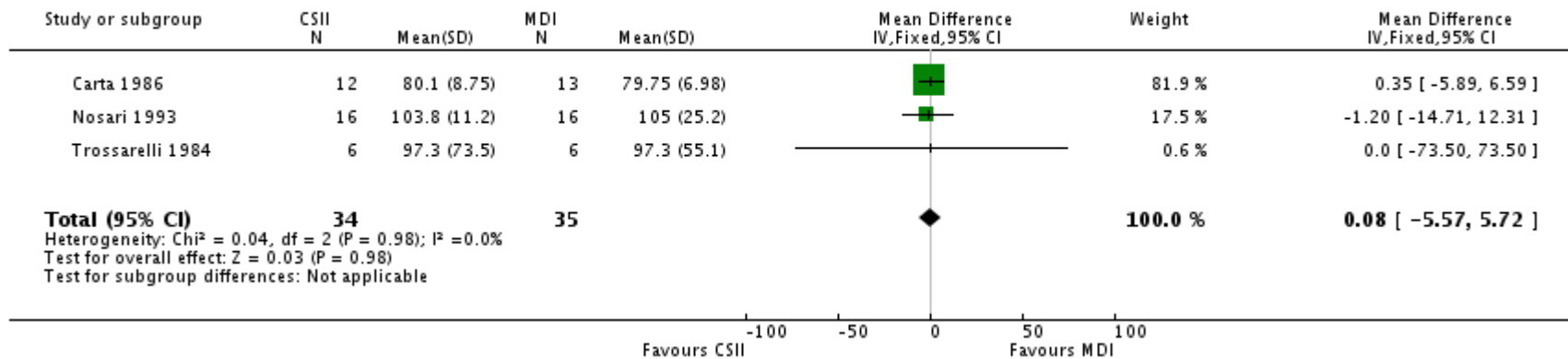




İnsülin pompası (CSII) vs. Çoklu İnsülin Enjeksiyonu (MDI)

Maternal 24-hour mean blood glucose (mg/dL) third trimester

Review: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes
Comparison: 1 Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections
Outcome: 13 Maternal 24-hour mean blood glucose (mg/dL) third trimester



Gebelikte OAD Kullanımı



Kılavuzlarda Farmakolojik Tedavi



ACOG	ADA	CDA	IDF	NICE
<p>Tedavi için eşik değeri belirtilmemiş İnsülin/OAD eşit etkinliktedir. Her ikisi de ilk seçenek olarak kullanılabilir.</p>	<p>MNT ile hedefe ulaşılamamışsa farmakolojik tedavi başlanmalıdır. Glyburid ve metforminle 13 hafta dönem sonuçları vardır. Uzun dönem ve riski eksiktir.</p>	<p>MNT ile 2 hafta içinde hedefe ulaşılamamışsa farmakoterapi başlanmalıdır.</p> <p>İnsülin (MDI) tercih edilmelidir.</p> <p>İnsülinle uyumsuz veya reddediyorsa metformin veya glyburid</p>	<p>MNT ile hedefe ulaşılamamışsa farmakolojik tedavi başlanmalıdır.</p> <p>İnsülin tercih edilmelidir.</p> <p>Metformin ve glyburid etkin ve güvenlidir.</p>	<p>MNT ile 1-2 hafta içinde hedefe ulaşılamamışsa metformin başlanmalıdır.</p> <p>İnsülin</p> <ul style="list-style-type: none">• metforminle kontrendike hastalarda,• tanıda AKŞ > 126 mg/dl ise• AKŞ 108-125 mg/dl + komplikasyon (makrozomi, hidramnios) önerilmektedir. <p>İnsülin metformine eklenebilir.</p> <p>Glyburide</p> <ul style="list-style-type: none">• metforminle hedefe ulaşılamayan hastalarda• İnsülini istemeyenlerde• Metformini tolere edemeyenlerde önerilir.

GDM tedavisinde OAD ilaçlar



İlaç	OAD için ideal aday	İnsülin için uygun aday
Glyburide	<p>OGTT açlık KŞ <110 mg/dl Gestasyonel yaş >25 hafta Tek gebelik GDM geçmiş öyküsü yok Genç anne yaşı Hipoglisemi anawareness yok Annede insülin enjeksiyon korkusu</p>	<p>OGTT açlık KŞ >110 mg/dl Gestasyonel yaş <25 hafta Çoğul gebelik Önceki gebeliklerde GDM öyküsü İleri anne yaşı Düşük eğitim düzeyi Anadilini konuşamama</p>
Metformin	<p>OGTT açlık KŞ <110 mg/dl Gestasyonel yaş >25 hafta BMI düşük GDM geçmiş öyküsü yok Hipoglisemi anawareness yok Annede insülin enjeksiyon korkusu</p>	<p>OGTT açlık KŞ >110 mg/dl Gestasyonel yaş <25 hafta Çoğul gebelik Önceki gebeliklerde GDM öyküsü İleri anne yaşı BMI >35</p>

GDM Diğer OAD İlaçlar



Agent	Summary of available data	Therapeutic considerations
<i>Alpha-glucosidase inhibitors [36–38]</i>		
Acarbose [38]	Limited human data available	Not recommended for use currently
Miglitol [38]	There is no human data available	Not recommended for use currently
<i>Dipeptidyl peptidase IV (DDP IV) inhibitors [36,37]</i>		
Alogliptin	There is no human data available	Not recommended for use currently
Linagliptin [38]	There is no human data available	Not recommended for use currently
Saxagliptin [38]	There is no human data available	Not recommended for use currently
Sitagliptin [38]	There is limited human data available. Merck maintains a pregnancy registry for women exposed to sitagliptin	Not recommended for use currently
<i>Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists [36,37]</i>		
Albiglutide	There is no human data available. Animal studies report fetal adverse events	Not recommended for use currently
Dulaglutide	There is no human data available. Animal studies report fetal adverse events	Not recommended for use currently
Exenatide [38]	There is no human data available. Animal studies report fetal adverse events	Not recommended for use currently
Liraglutide [38]	There is no human data available. Animal studies report fetal adverse events	Not recommended for use currently

GDM Diğer OAD İlaçlar



Agent	Summary of available data	Therapeutic considerations
Meglitinides		
Nateglinide [38]	There is limited human data available	Not recommended for use currently
Repaglinide [38]	There is limited human data available. Animal studies report fetal adverse events	Not recommended for use currently
Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors [36,37]		
Canagliflozin	There is no human data available. Animal studies report fetal adverse events	Not recommended for use currently
Dapagliflozin	There is no human data available. Animal studies report fetal adverse events	Not recommended for use currently
Empagliflozin	There is no human data available. Animal studies report fetal adverse events	Not recommended for use currently
Thiazolidinediones (TZD)		
Pioglitazone [38]	There is no human data available. Animal studies report fetal adverse events	Not recommended for use currently
Rosiglitazone [38]	There is limited human data available. Animal studies report fetal adverse events	Not recommended for use currently

Glyburide vs. Insulin



TABLE 2. BLOOD GLUCOSE CONCENTRATIONS MEASURED AT HOME AND GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN VALUES BEFORE TREATMENT IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES.*

VARIABLE	GLYBURIDE (N=201)	INSULIN (N=203)	P VALUE†
Blood glucose (mg/dl)‡			
Fasting	104±25	108±26	0.12
Preprandial	104±20	107±23	0.16
Postprandial	130±25	129±27	0.69
Mean	114±19	116±22	0.33
Glycosylated hemoglobin (%)	5.7±1.3	5.6±1.2	0.42

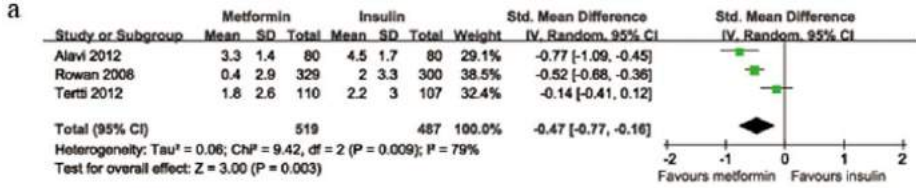
Glyburide vs. Insulin



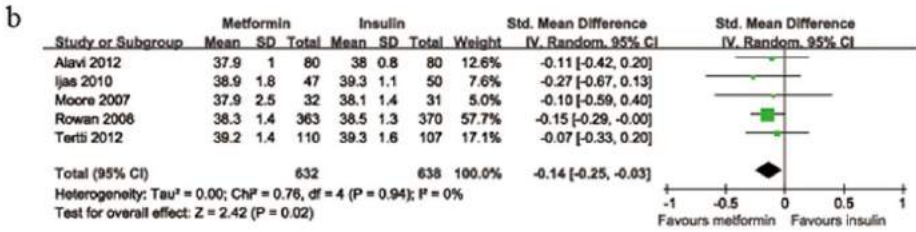
TABLE 4. NEONATAL OUTCOMES.*

OUTCOME	GLYBURIDE (N = 201)	INSULIN (N = 203)	P VALUE
Neonatal features			
Large size for gestational age — no. (%)	24 (12)	26 (13)	0.76
Birth weight — g	3256 ± 543	3194 ± 598	0.28
Ponderal index >2.85 — no. (%)†	18 (9)	24 (12)	0.33
Macrosomia — no. (%)	14 (7)	9 (4)	0.26
Metabolic outcomes			
Cord-serum insulin — $\mu\text{U}/\text{ml}\ddagger$	15 ± 13	15 ± 21	0.84
Intravenous glucose therapy — no. (%)	28 (14)	22 (11)	0.36
Hypoglycemia — no. (%)	18 (9)	12 (6)	0.25
Hypocalcemia — no. (%)	2 (1)	2 (1)	0.99
Hyperbilirubinemia — no. (%)	12 (6)	8 (4)	0.36
Polycythemia — no. (%)	4 (2)	6 (3)	0.52
Lung complications — no. (%)	16 (8)	12 (6)	0.43
Respiratory support — no. (%)	4 (2)	6 (3)	0.52
Admission to neonatal intensive care unit — no. (%)	12 (6)	14 (7)	0.68
Congenital anomaly	5 (2)	4 (2)	0.74
Perinatal mortality — no. (%)§			
Stillbirth	1 (0.5)	1 (0.5)	0.99
Neonatal death	1 (0.5)	1 (0.5)	0.99

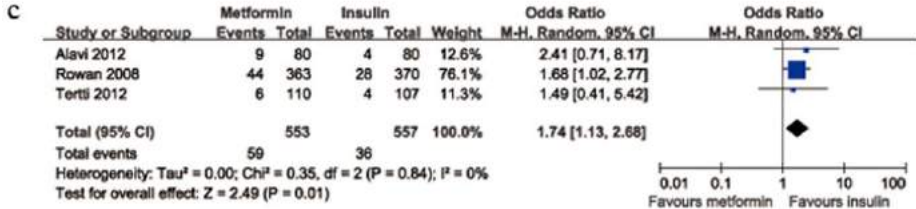
Metformin vs. İnsülin: Maternal Riskler



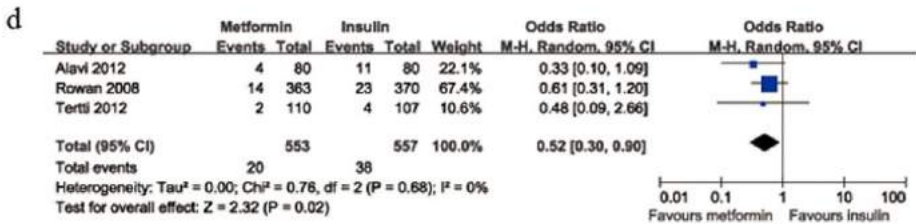
Kilo alımı



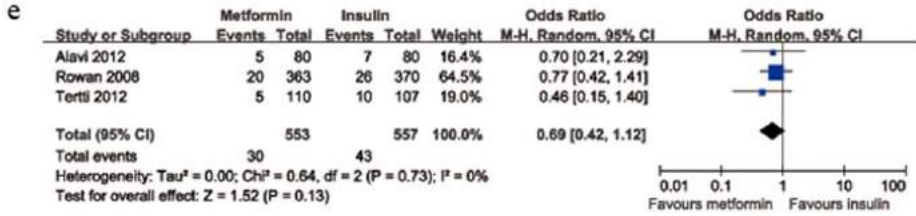
Doğum haftası



Erken doğum

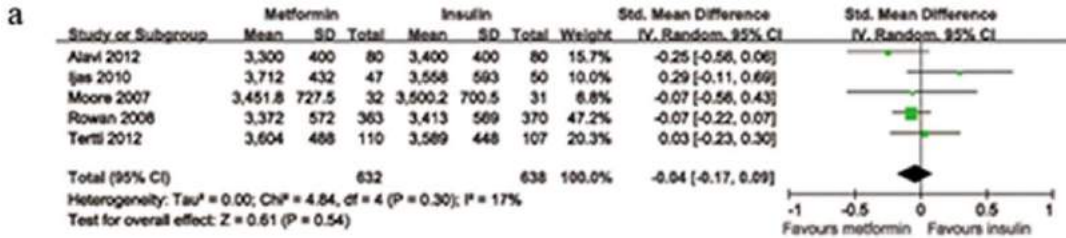


Hipertansiyon

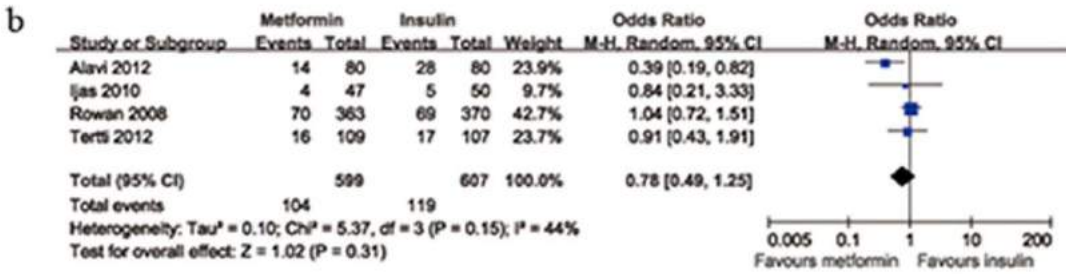


Preeklampsi

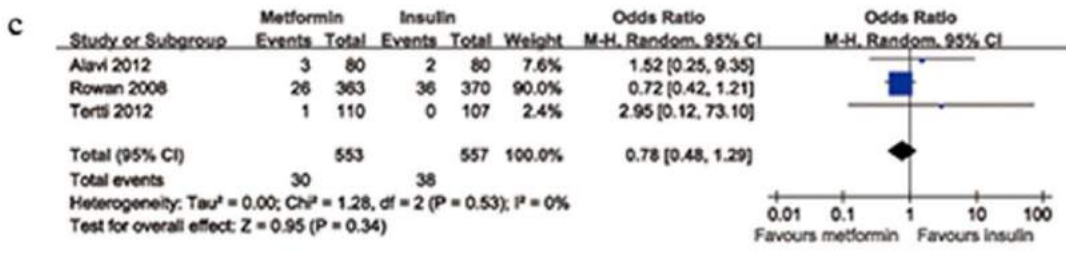
Metformin vs. İnsülin: Neonatal Riskler



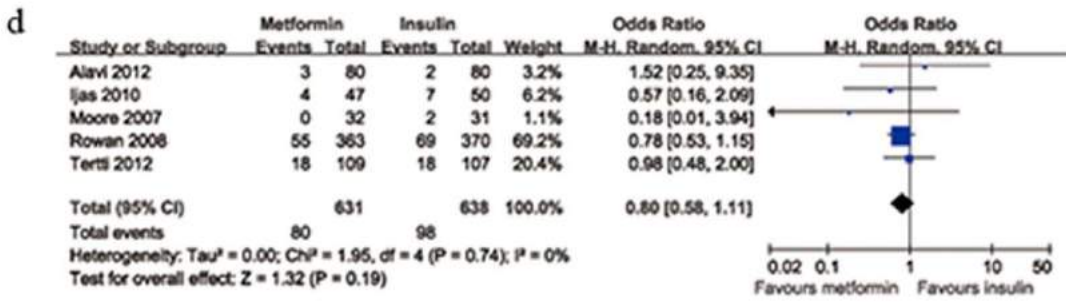
Doğum kilosu



LGA bebek

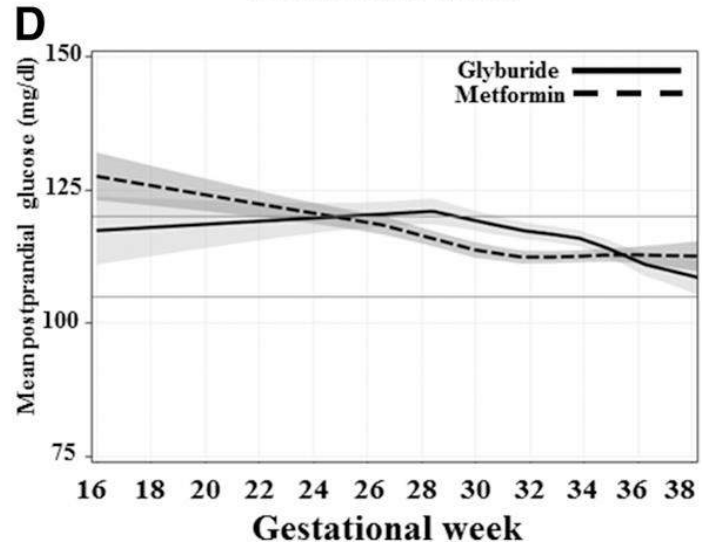
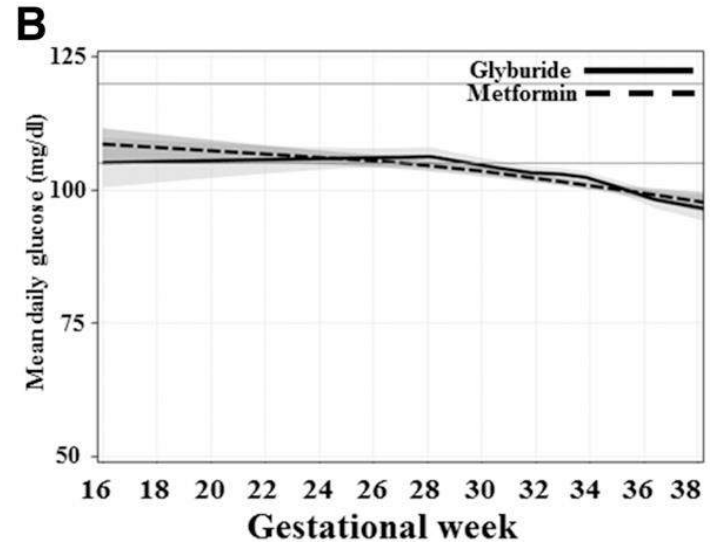
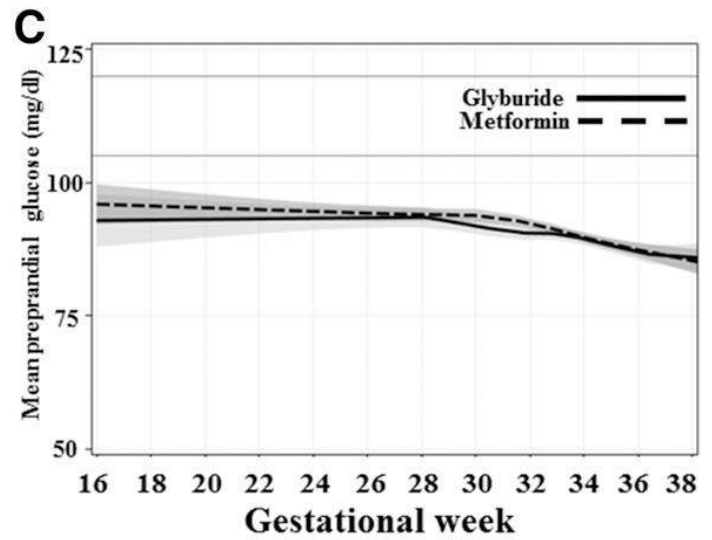
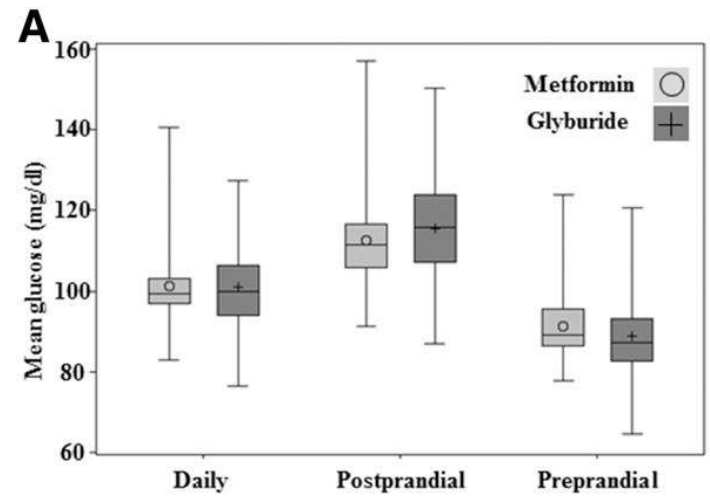


SGA bebek



Hipoglisemi

Glyburide vs. Metformin



İnsülin vs. Metformin Kullanımının Çocuk Gelişimine Etkisi



18. ay

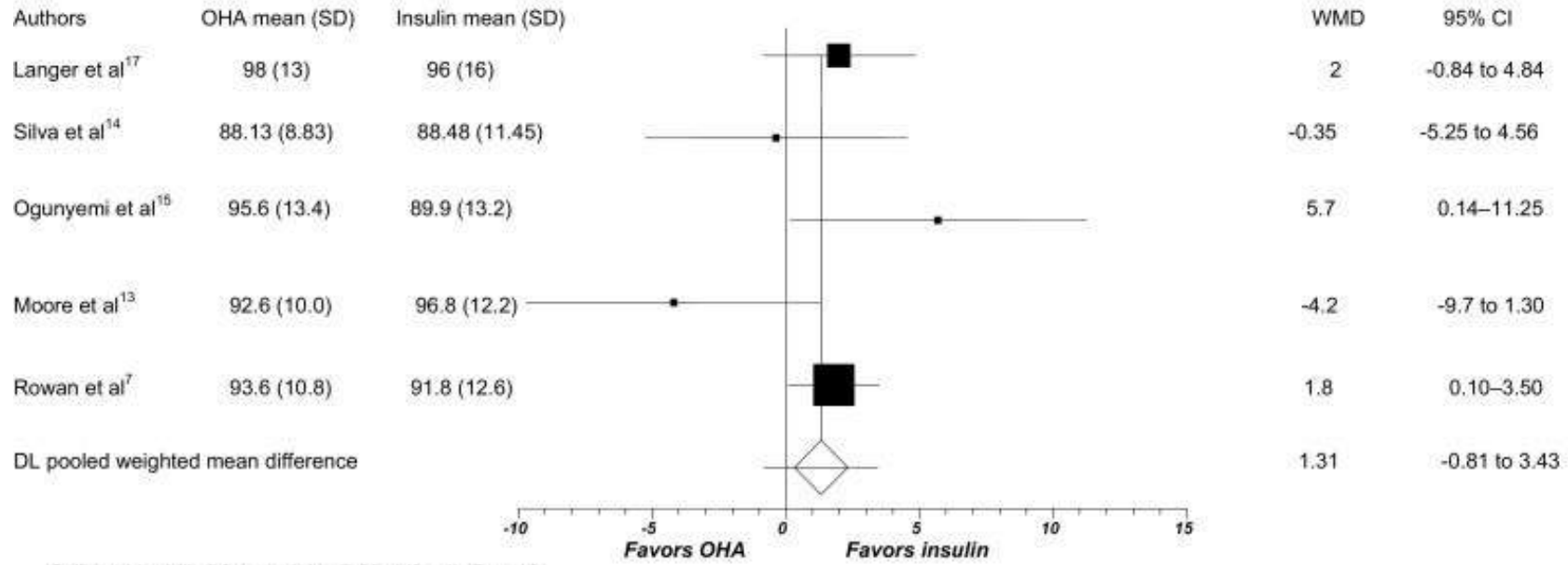
Height (cm)	83.9 ± 3.6	82.2 ± 3.1	0.023		0.22–3.02*
≥95 percentile	6 (13.3)	2 (4.2)	0.150	3.2	0.68–15.04
≤5 percentile	1 (2.2)	6 (12.5)	0.112	0.18	0.02–1.42
Weight (kg)	12.051 ± 1.87	11.318 ± 1.45	0.040		0.04–1.43*
≥95 percentile	5 (11.1)	1 (2.1)	0.104	5.33	0.65–43.91
≤5 percentile	3 (6.7)	4 (8.3)	1.00	0.80	0.19–3.38

	Metformin <i>n</i> = 45	Insulin <i>n</i> = 48	<i>P</i>	Risk ratio (95% CI)
Standing* (months)	11.0 ± 2.0	11.1 ± 2.0	0.786	
Walking* (months)	13.3 ± 2.3	13.0 ± 1.9	0.841	
Not walking unaided	1 (2.2)	2 (4.3)	0.999	0.52 (0.05–5.56)
Absent key pinch grip	0 (0)	0 (0)		
Speech delay**	4 (9.1)	3 (6.4)	0.708	1.42 (0.34–6.01)
Any mild developmental delay	5 (11.1)	5 (10.4)	1.000	1.07 (0.33–3.44)
Strabismus	3 (6.7)	1 (2.0)	0.356	3.13 (0.34–29.02)
Hearing impairment	1 (2.2)	0 (0.0)	0.484	



OAD vs. İnsülin: AKŞ etki

Effect size metaanalysis plot [random effects]



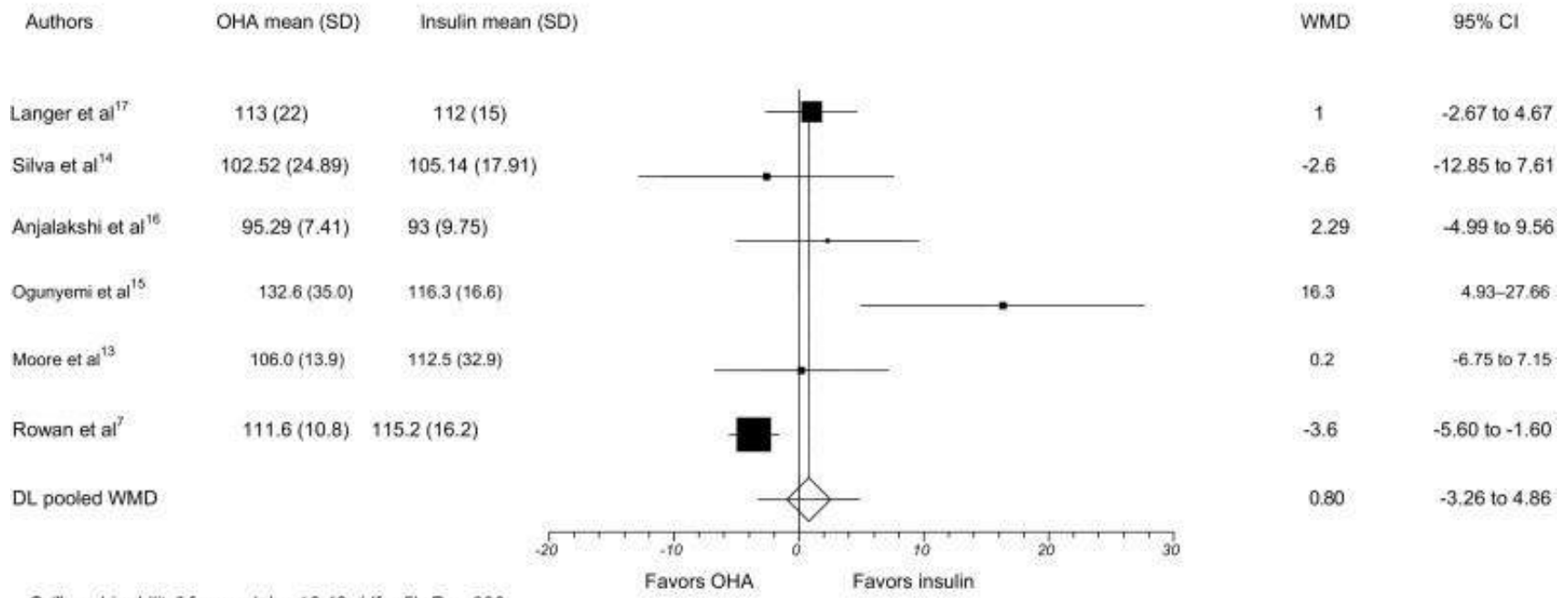
Q (*combinability* for wmd+) = 7.09 (df = 4) P = .13
 χ^2 (for wmd+) = 5.42 (df = 1) P = .02
 DerSimonian-Laird χ^2 = 1.47 (df = 1) P = .23

Comparison of OHA vs Insulin. Fasting glycemc control.



OAD vs. İnsülin: TKŞ etki

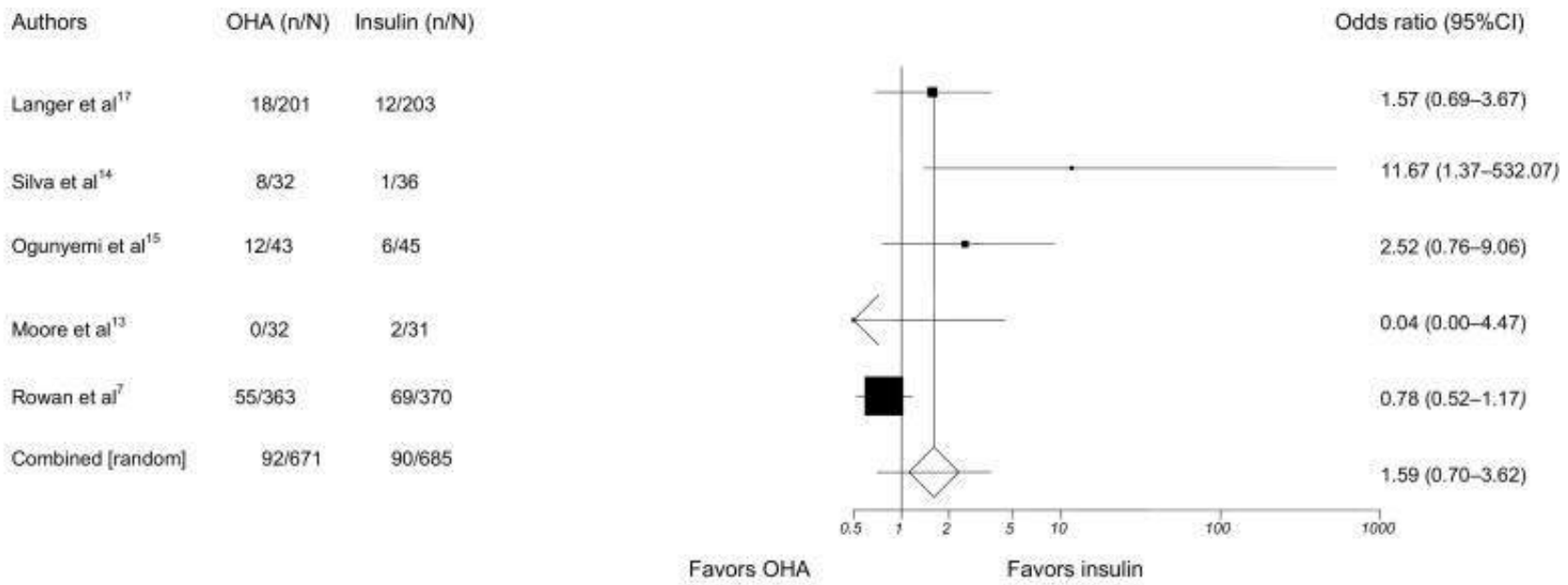
Effect size metaanalysis plot [random effects]



Q ("combinability" for wmd+) = 16.48 (df = 5) P = .006
 χ^2 (for wmd+) = 4.71 (df = 1) P = .03
 DerSimonian-Laird χ^2 = 0.15 (df = 1) P = .70

Comparison of OHA vs Insulin. Post prandial glycemc control.

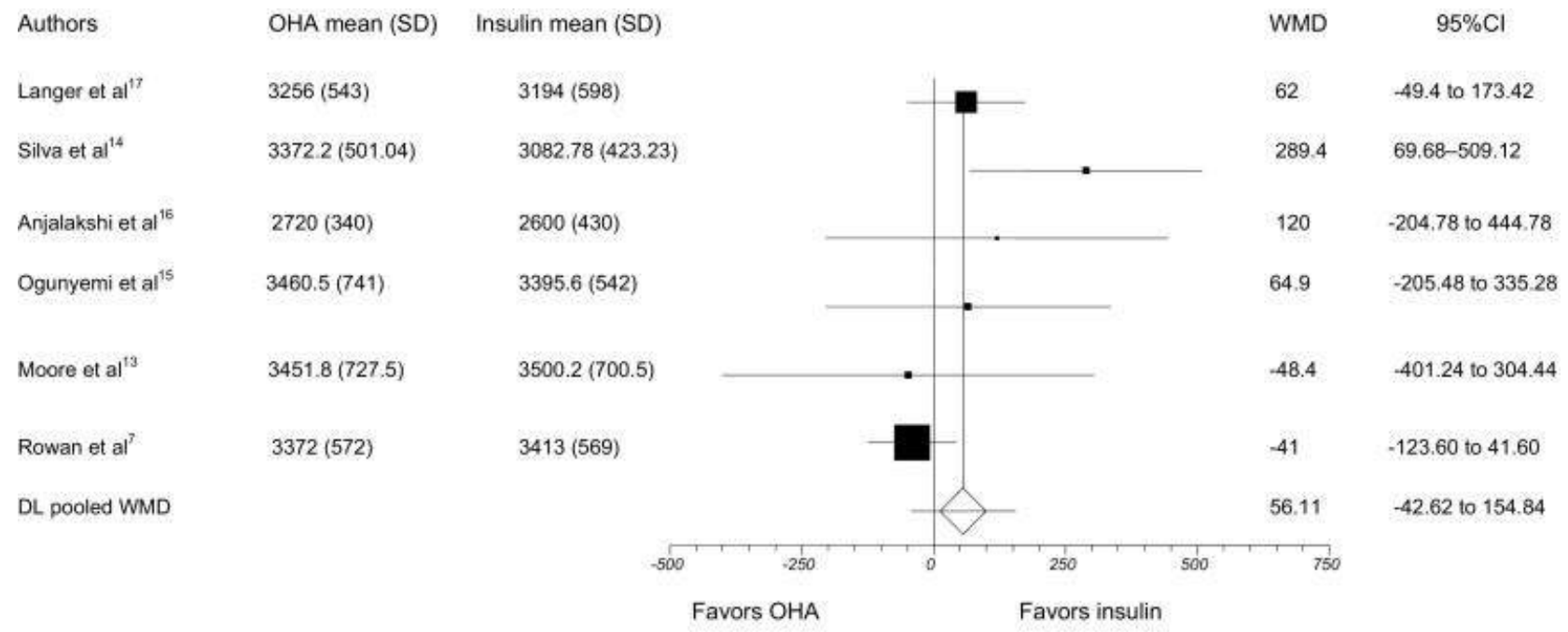
OAD vs. İnsülin: Neonatal Hipoglisemi



Heterogeneity test (Woolf Q) = 11.66 (df = 4) P = .02
 DerSimonian-Laird χ^2 = 1.24 (df = 1) P = .27

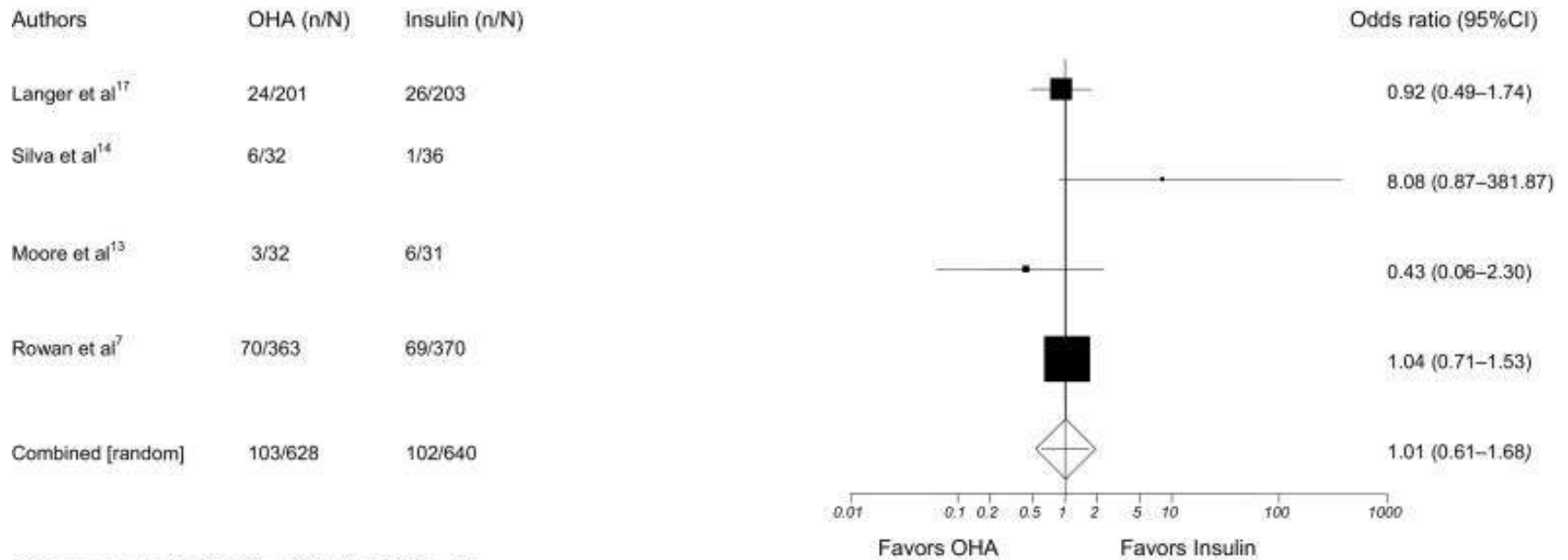


OAD vs. İnsülin: Doğum ağırlığı



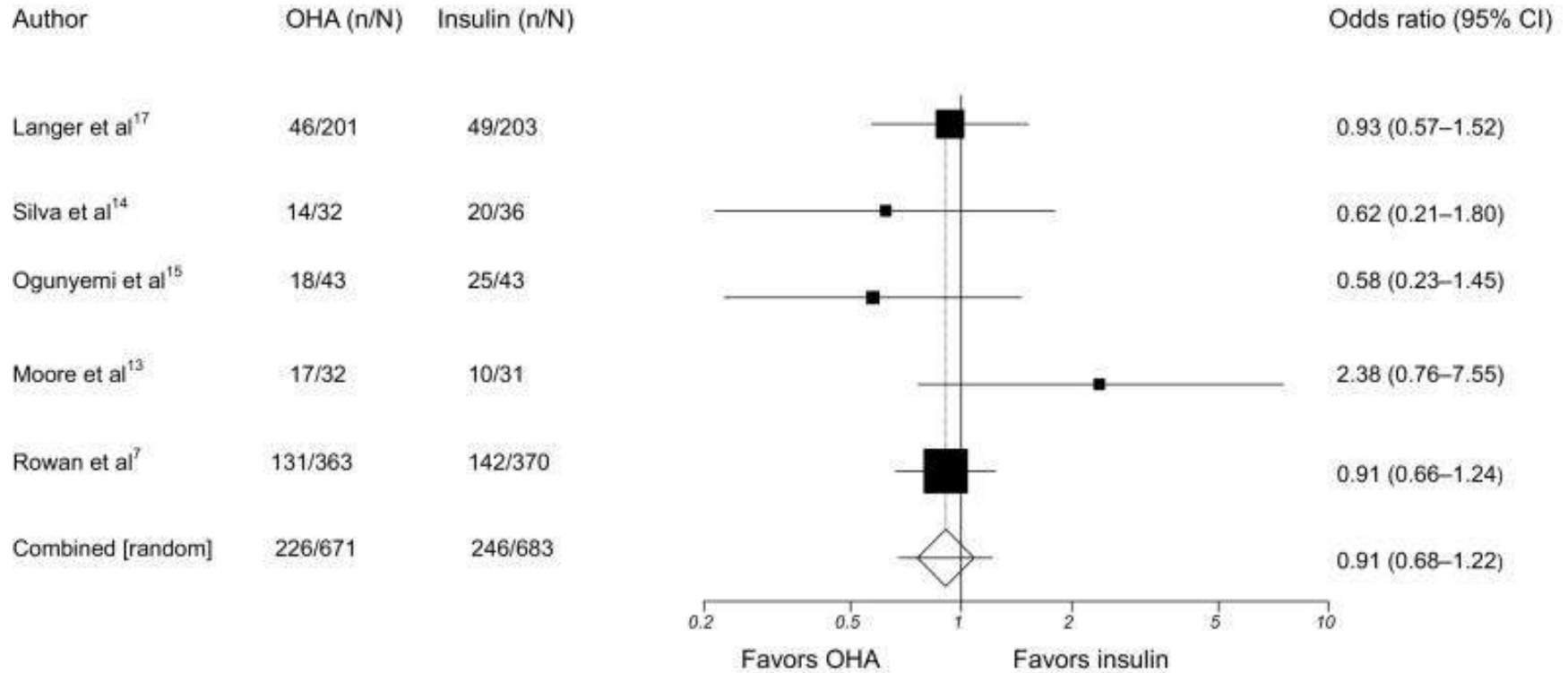
χ^2 (for wmd+) = 0.59 (df = 1) P = .44
 Q ("combinability" for wmd+) = 8.93 (df = 5) P = .11
 DerSimonian-Laird χ^2 = 1.24 (df = 1) P = .27

OAD vs. İnsülin: LGA Bebek



Heterogeneity test (Woolf Q) = 4.90 ($df = 3$) $P = .18$
 DerSimonian-Laird $\chi^2 = 0.003$ ($df = 1$) $P = .96$

OAD vs. İnsülin: C/S Doğum



Heterogeneity test (Cochran Q) = 5.12 (df = 4) P = .28
 DerSimonian-Laird $\chi^2 = 0.43$ (df = 1) P = .51

Özet



- GDM tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır.
- Yaşam tarzı değişikliği hastaların %80-85'inde normoglisemi sağlar.
- Farmakolojik tedavide öncelik insülin tedavisidir.
- Analog insülinler bazı yönlerden insan insülinlerine üstündür.
- OAD ilaçlar insülin tedavisine benzer etkinlikte ise de uzun dönem sonuçları belirsizdir.

