

GESTASYONEL DİYABETTE METFORMİN KULLANIMI Ne Kadar Güvenli?

Prof. Dr. Erdiñç ERTÜRK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Endokrinoloji Bilim Dalı

Diyabete Bakış 21 Ocak 2006 - Uludağ

GDM standart tedavi

- Tıbbi beslenme tedavisi
- İnsülin tedavisi
- Oral hipoglisemik ajanların yeri yoktur

Standart dışı tedavi arayışının nedenleri

1. İnsülin tedavisinin sorunları

GDM de insülin tedavisinin sorunları

- Sık enjeksiyon gerektirmesi
- Hipoglisemiler
- İştah ve kilo artışı
- Hasta uyumu
- Maliyeti

Standart dışı tedavi arayışının nedenleri

1. İnsülin tedavisinin sorunları
2. GDM insidansındaki artış

Gebelikte DM (% 1.4 - 12.3)

TR (% 1.23, n=807)

- Pregestasyonel DM (% 12)

- T2DM % 8

- T1DM % 4

- Gestasyonel DM % 88

Engelgau MM, Diab Care 1995;18:1029-1033.
Erem C. Eur J Epidemiol 18:39, 2003

Diabetes Trends in the U.S.: 1990-1998

Table 3—Changes in diabetes prevalence from 1990 to 1998 by selected characteristics and state

	1990	1998	Difference	% Difference
Sex				
Male	4.1 (0.16)	5.5 (0.15)	1.4	34.2
Female	5.6 (0.17)	7.4 (0.16)	1.8	32.1
Age-groups (years)				
18-29	1.5 (0.15)	1.6 (0.12)	0.1	9.1
30-39	2.1 (0.16)	3.7 (0.18)	1.6	69.9
40-49	3.6 (0.26)	5.1 (0.22)	1.5	39.8
50-59	7.5 (0.44)	9.8 (0.38)	2.3	30.9
60-69	10.9 (0.50)	12.8 (0.45)	1.9	17.1
≥70	11.6 (0.50)	12.7 (0.39)	1.1	10.1

Mokdad AH, Diab Care, 23:1278, 2000

Standart dışı tedavi arayışının nedenleri

1. İnsülin tedavisinin sorunları
2. GDM insidansındaki artış
3. Gebelikte KŞ kontrolünün önemi

Gebelikte DM komplikasyonları

■ Maternal komplikasyonlar

- Preeklampsi
- Pyelonefrit
- Polihidramnios

■ Fetal komplikasyonlar

- Konjenital anomaliler
- Perinatal mortalite
- Spontan düşük
- Preterm doğum
- Fetal makrozomi
- Neonatal hipoglisemi
- Hiperbilirubinemi
- Respiratuar distress
- Polisitemi

Gebelikte KŞ kontrolünün önemi

- Prekonsepsiyon döneminde
- Hamilelik süresince
 - Komplikasyonlar
 - Bebekte DM
- Travay süresince

GDM risk faktörleri

- Yaş > 25
- Aile anamnezi
- Obez kişiler
- GDM anamnezi
- IGT
- Makrozomi öyküsü
- Etnik grup
- PCOS lu hastalar

Standart dışı tedavi arayışının nedenleri

1. İnsülin tedavisinin sorunları
2. GDM insidansındaki artış
3. Gebelikte KŞ kontrolünün önemi
4. PCOS da metformin kullanımı

Obstetrikte Metformin

- Ovülasyon indüksiyonu sağlar
- Konsepsiyon olasılığını artırır
- Reprodüktif performansı iyileştirir
- Gn uygulaması ile over aşırı uyarılmasını azaltır
- İn vitro fertilizasyon sonuçlarında iyileşme sağlar
- GDM gelişimini azaltır

Gebelikte metformin kullanımı

PCOS da güvenli ise ;

T2DM ve GDM hastalarında da

güvenli olabilir

Metformin ile ilgili kaygılar

- Maternal yan etkisi olabilir mi?
- Plasentayı geçer mi?
- Fetüs için teratojenik mi?
- Fetal yan etkisi olabilir mi?
- Plasentanın glukoz uptake ini artırır mı?

Metformin tedavisinde olası yan etkiler

■ Maternal

- Hipoglisemi
- Laktik asidoz
- Bulantı-kusma
- Malabsorbsiyon
- Preeklampsi

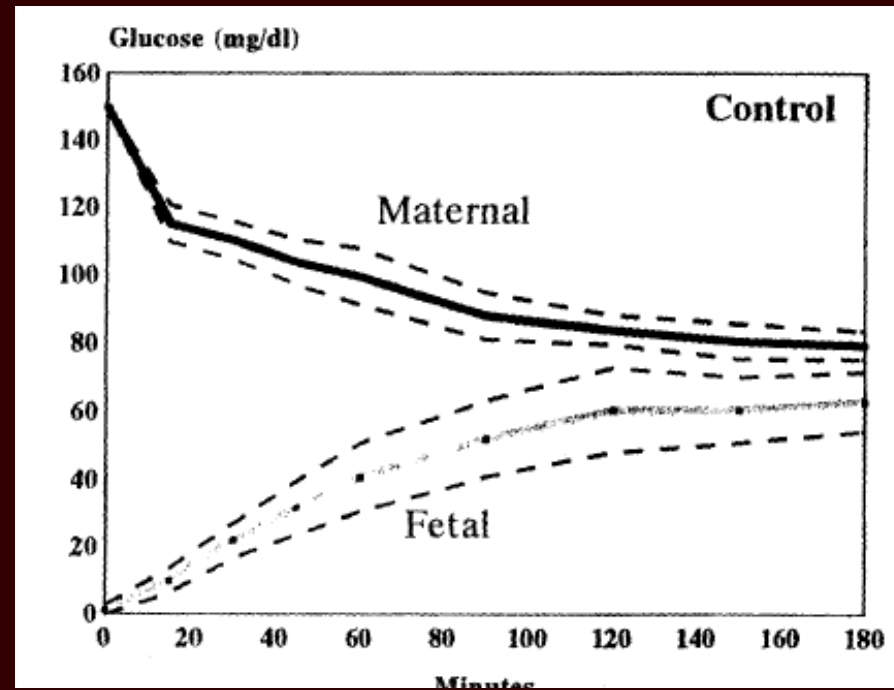
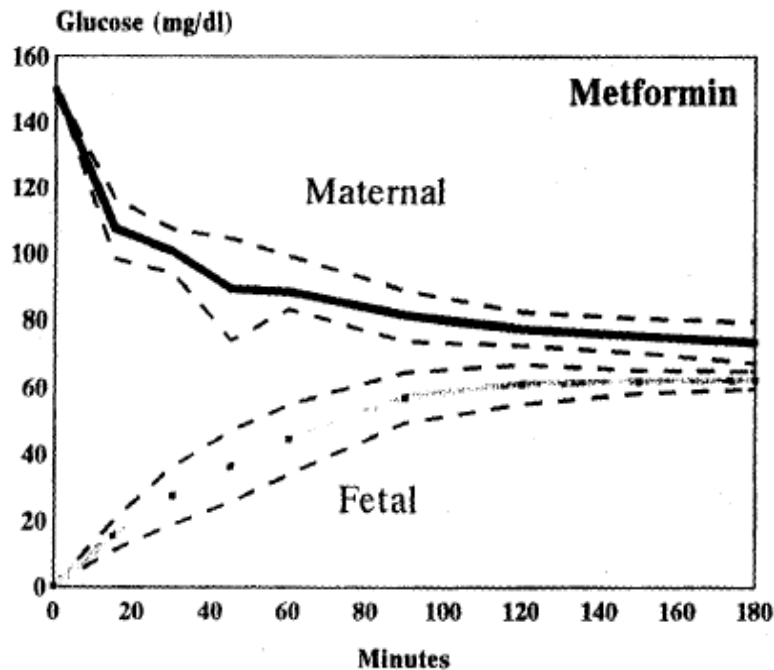
■ Fetal-neonatal

- Teratojenite
- Erken düşük
- Perinatal mortalite
- Makrozomi
- İU gelişme geriliği
- Polihidramnios
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi
- Sarılık

Human placental glucose uptake and transport are not altered by the oral antihyperglycemic agent metformin

B.D. Elliott, MD, O. Langer, MD, and F. Schuessling, BA

San Antonio, Texas



Elliott BD, Am J Obstet Gynecol 176:527, 1997

Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome

TABLE 1

Metformin concentrations in maternal and umbilical cord blood in women with polycystic ovary syndrome treated with metformin (850 mg, twice daily).

Patient No.	Last drug intake before sampling (hours)	Maternal serum concentration ($\mu\text{mol/L}$)	Umbilical vein serum concentration ($\mu\text{mol/L}$)	Umbilical artery serum concentration ($\mu\text{mol/L}$)	pH in umbilical artery blood	Base excess in umbilical artery blood (mmol/L)	Po ₂ in umbilical artery blood (kPa)	Pco ₂ in umbilical artery blood (kPa)	APGAR score at 1, 5, and 10 minutes
1	4	13.73	12.54	11.94	7.04	-7.5	1.09	11.72	7, 7, 8
2	12	0.68	2.31	2.81	7.25	-4.2	2.37	7.10	9, 9, 10
3	14	2.80	3.96	5.02	7.25	-4.5	2.79	7.02	9, 9, 10
4	16	1.59	1.96	2.06	missing	missing	missing	missing	9, 9, 10
5 ^a	17	1.90	2.92	3.25	7.34	-0.1	1.45	6.52	9, 10, 10
6	20	0.86	2.81	3.21	7.24	-5.7	2.46	6.95	8, 10, 10
7	20	2.02	3.24	3.16	7.30	-0.2	2.49	7.24	9, 10, 10
8 ^a	32	0.08	0.21	0.26	7.33	-3.2	2.94	5.89	9, 9, 10
9	unknown	3.60	5.92	6.47	7.26	-8.7	3.61	5.54	9, 9, 10
10	unknown	6.29	5.30	4.76	missing	missing	missing	missing	10, 10, 10
11	unknown	0.64	1.83	1.36	7.28	-9.8	2.35	4.88	9, 10, 10
12	unknown	4.32	7.84	6.81	missing	missing	missing	missing	4, 7, 8
13	unknown	0.05	1.25	1.55	7.27	missing	missing	missing	9, 10, 10
14	>48	0.00 ^b	0.00 ^b	0.00 ^b	7.28	0.3	0.63	8.03	9, 10, 10
15 ^a	>48	0.00 ^b	0.00 ^b	0.00 ^b	7.27	-13.7	3.93	3.56	9, 9, 10
Median (IQR) ^e		1.50 (0.50; 3.60)	2.81 (1.25; 5.30) ^c	3.16 (1.36; 5.02) ^d	7.27 (7.25; 7.30)	-4.5 (-8.7; -0.2)	2.46 (1.45; 2.94)	6.95 (5.54; 7.24)	

^a Metformin dose: 850 mg daily.

^b Below the limit of detection of the method.

^c Metformin concentration in umbilical vein versus maternal serum: $P=.017$.

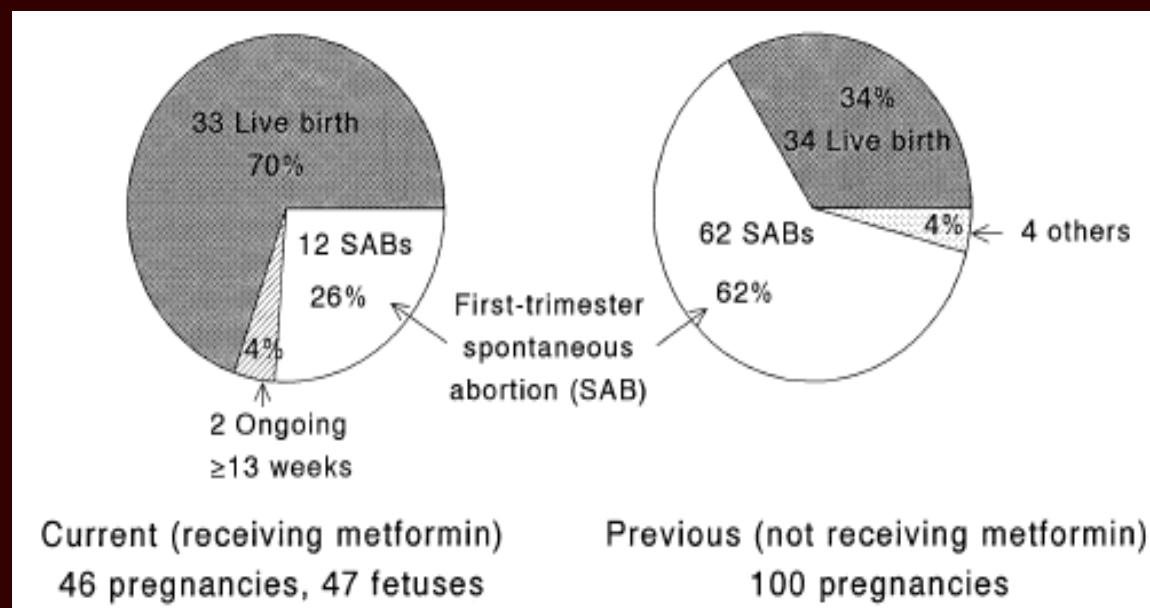
^d Metformin concentration in umbilical artery versus maternal serum: $P=.033$.

^e Interquartile range.

Vanky. Placental passage of metformin in women with PCOS. *Fertil Steril* 2005.

Vanky E, *Fertil Steril* 83:1575, 2005

Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin



Glueck CJ. Hum Reprod 17:2858, 2002

Height, weight, and motor–social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy

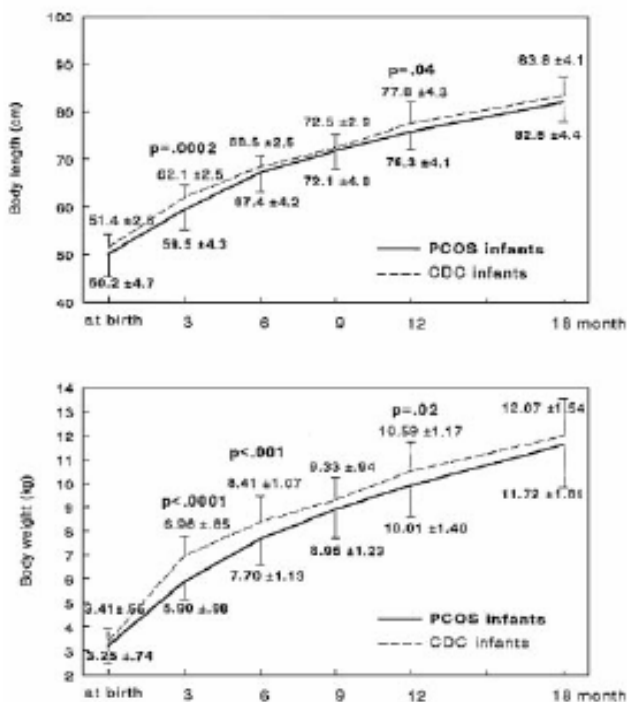


Figure 1. Mean $\pm$ SD length (cm) and weight (kg) in 52 male infants from mothers with PCOS who took metformin throughout pregnancy, compared with male infants from the CDC (Kuczmarski *et al.*, 2002).

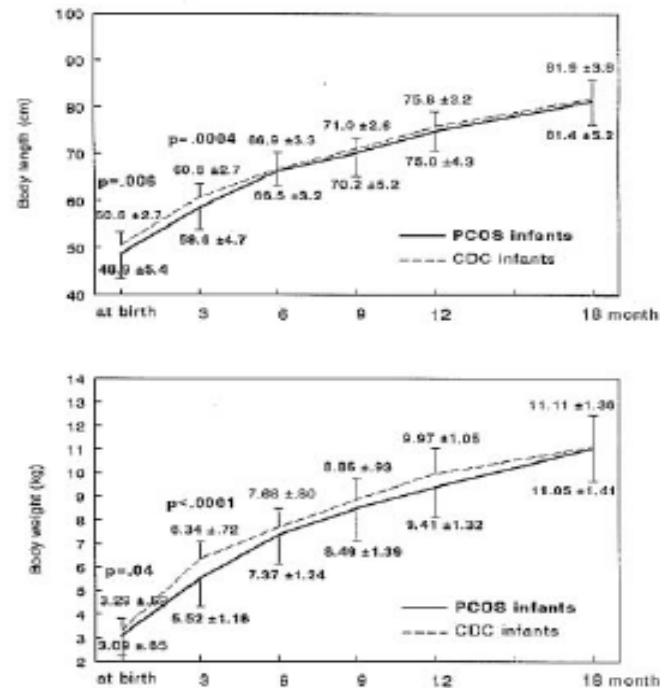


Figure 3. Mean $\pm$ SD length (cm) and weight (kg) in 74 female infants from mothers with PCOS who took metformin throughout pregnancy, compared with female infants from the CDC (Kuczmarski *et al.*, 2002).

Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies

	Metformin (<i>n</i> = 50)	Sulphonylurea (<i>n</i> = 68)	Insulin (<i>n</i> = 42)
GDM/Type 2 (number)	31/19	39/29	35/7
Caucasians	38 (76%)	57 (83%)	30 (71%)
Age at delivery (years)	32 (21–46)	28 (16–40)	29 (20–45)
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	31.2 (19.2–54.1)	22.8 (16.3–37.6)	24.8 (17.0–33.7)
Nullipara	15 (30%)	25 (37%)	11 (26%)
Pre-eclampsia	16 (32%)	5 (7%)	4 (10%)*
Hypertension	0 (0%)	1 (1%)	1 (2%)
IUGR	3 (6%)	1 (1%)	1 (2%)
Polyhydramnios	5 (10%)	4 (6%)	1 (2%)
Placental abruption	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Caesarean section	15 (30%)	19 (28%)	16 (38%)

Hellmuth E. Diab Med. 17: 507, 2000

Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies

Infant data	Metformin (n = 50)	Sulphonylurea (n = 69)	Insulin (n = 43)
Gestational age (weeks)	38 (33–39)	37 (29–39)	37 (31–39)
Gestational age < 37 completed weeks	11(22%)	14 (20%)	11 (26%)
Birthweight (g)	3700 (1700–5470)	3437 (1710–4460)	3400 (1440–4600)
Birthweight > 90th percentile	19 (38%)	20 (29%)	19 (44%)
Birthweight < 10th percentile	2 (4%)	0	2 (5%)
Stillborn infants	4 (8.0%)	0	1 (2.3%)*

Infant morbidity	Metformin (n = 46)	Sulphonylurea (n = 69)	Insulin (n = 42)
Pre-term infants (GA < 37 weeks)	9 (20)	14 (20)	10 (24)
Asphyxia	9 (20)	11 (16)	10 (24)
Blood glucose < 2 mmol/l	12 (26)	11 (16)	14 (33)
Glucose infusion > 48 h	2 (4)	4 (6)	4 (10)
Jaundice treatment	14 (30)	12 (17)	10 (24)
Respiratory problems	9 (20)	16 (23)	9 (21)
Neonatal deaths	1 (2.2)	1 (1.5)	0

Hellmuth E. Diab Med. 17: 507, 2000

Metformin tedavisinde olası yan etkiler

■ Maternal

- Hipoglisemi
- Laktik asidoz
- Bulantı-kusma
- Malabsorbsiyon
- Preeklampsi

■ Fetal-neonatal

- Teratojenite
- Erken düşük
- Perinatal mortalite
- Makrozomi
- İU gelişme geriliği
- Polihidramnios
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi
- Sarılık

Klinisyenin karşılaşacağı olası durumlar

- Diyet ile kontrolsüz GDM
- Metformin kullanırken hamile kalan DM
- GDM riski yüksek hamilelik planlayan kadın
- İnsülin tedavisini reddeden T2DM/GDM
- Metformin kullanırken hamilelik planlayan T2DM
- Yüksek doz insülin gereken gebe T2DM
- Lohusalık döneminde T2DM

Olası Olgular

1

Metformin kullanıyor
gebelik testi (+)

2

GDM anamnezi var
hamilelik planlıyor

3

Diyet ile kontrolsüz
26.Hafta GDM

5

İnsülin tedavisini
reddeden GDM

4

T2DM
hamilelik
planlıyor

7

Lohusa
T2DM hastası

6

İnsülin direnci
belirgin GDM

SONUÇ

Metformin kullanıyor gebelik testi (+)

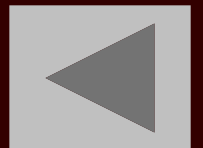
- Terapötik küretaj gerekir mi?

Metformin kullanıyor gebelik testi (+)

- Terapötik küretaj gerekir mi?
- Metformin tedavisine devam etmeli mi?

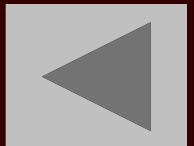
Metformin kullanıyor gebelik testi (+)

- Terapötik küretaj gerekir mi?
- Metformin tedavisine devam etmeli mi?
- Metformin tedavisini keserken nelere dikkat etmeli?



GDM anamnezi var hamilelik planlıyor

- Metformin tedavisi düşünülebilir mi?



Diyet ile kontrolsüz 26.Hafta GDM

- Metformin tedavisi verilebilir mi?



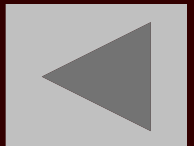
İnsülin tedavisini reddeden GDM

- Metformin tedavi seçeneği olabilir mi?



Lohusalık döneminde T2DM hastası

- Metformin tedavisi güvenle kullanılabilir mi?



Metformin kullanan T2DM hastası hamilelik planlıyor

- Metformin tedavisine devam edilebilir mi?



İnsülin direnci belirgin GDM

- Metformin kombinasyonu düşünülebilir mi?



SONUÇ

- Metformin tedavisi GDM de rutin olarak kullanılmamalıdır
- Bazı özel durumlarda kullanımı söz konusu olabilir
 - İnsülin tedavisini reddeden hastalarda
 - Çok yüksek doz insülin tedavisi gerektiğinde