

Bruk av perorale antidiabetika i svangerskapet

Stud.med. Tove Karin Sandve

Stud.med. Ingrid Sandboe

Veileder Dagny Sandnes



Oktober 2012

Det Medisinske Fakultet, Universitetet i Oslo

INNHold

I. INNLEDNING

II. BAKGRUNN

- A. Legemidler under svangerskapet
- B. Diabetes under svangerskapet
- C. Perorale antidiabetika
 - a. Glibenklamid
 - b. Metformin

III. METODEBESKRIVELSE

IV. RESULTATER

V. DISKUSJON

- A. Sikkerhet ved bruk i svangerskapet
- B. Effekter på mor og barn
- C. Terapeutisk effekt
- D. Oppsummering
- E. Ubesvarte spørsmål
- F. Behandling av svangerskapsdiabetes i et globalt perspektiv

VI. KONKLUSJON

VII. REFERANSELISTE

FORKORTELSER:

ADA	The American Diabetes Association
ACOG	American Congress of Obstetricians and Gynecologists
ACHOIS	Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women
BMI	Body Mass Index
f-BS	Fastende blodsukker
GD(M)	Gestational diabetes (mellitus)
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HbA1c	Glykosylert hemoglobin
LGA	Large for gestational age (stor for gestasjonsalder)
MIG-study	Metformin in Gestational diabetes-study
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
OGTT	Oral glucose toleranse test
OHA	Oral hypoglycemic agents (perorale antidiabetika)
PCOS	Polycystisk ovariesyndrom
PPG	Postprandial glukose
RCT	Randomized controlled trial
SGA	Small for gestational age (liten for gestasjonsalder)
WHO	The World Health Organization (Verdens helseorganisasjon)

I. INNLEDNING

Prevalensen av svangerskapsdiabetes er stadig økende.

WHO definerer svangerskapsdiabetes som: "karbohydratintoleranse resulterende i hyperglykemi av varierende alvorlighetsgrad som debuterer eller først oppdages under svangerskapet"¹. Man mener maternell hyperglykemi fører til overskuddsoverføring av glukose til fosteret. Dette forårsaker føtal hyperinsulinemi med påfølgende overvekst og større fare for fødselstraumer og metabolske komplikasjoner^{2,3}. Hvordan kan vi best behandle svangerskapsdiabetes på en måte som hindrer sykdommens uønskede effekter på fosteret, uten at selve behandlingen påfører barnet andre uønskede effekter?

Det er ikke lenger noen tvil om at alle kvinner med svangerskapsdiabetes bør behandles. Den Nord-Amerikanske Diabetes in Pregnancy Study Group (DPSG-NA) konkluderte på sin ellefte årlige konferanse at flere store, anerkjente studier har vist betydningen av å behandle selv mild svangerskapsdiabetes, for å oppnå god glykemisk kontroll og bedre både mors og barnets helse⁴. Man har funnet en sikker korrelasjon mellom hyperglykemi og uønskede effekter på mor og barn, selv ved så lave glukoseverdier at det er foreslått å senke terskelen for målverdiene⁵. Mellom 82 og 93% oppnår glykemisk kontroll ved hjelp av livsstilsintervensjon alene, de resterende må behandles med medikamenter.

Det store spørsmålet er; hvilken behandling er den beste?

Lenge var insulin eneveldig i behandling av svangerskapsdiabetes. De siste 15 årene har imidlertid enkelte perorale antidiabetika kommet på banen som potensielle alternativer.

Norsk Legemiddelhandbok sier at "Svangerskapsdiabetes behandles først og fremst med kostholdsforandringer, men mange må ha insulin for å holde blodsukkeret under kontroll. De senere år har man også begynt å anvende metformin som blodglukosesenkende middel i svangerskapet.", uten å presisere dette nærmere. Heller ikke når vi så på Helsedirektoratets eller Diabetesforbundets retningslinjer ble vi klokere på når man eventuelt kan bruke perorale antidiabetika og effekten og sikkerheten av disse.⁶

Vi har derfor sett nøyere på dette.

II. BAKGRUNN

A. LEGEMIDLER UNDER SVANGERSKAPET^{7,8}

Gravide kvinner tåler stort sett legemidler like godt som alle andre. Av hensyn til fosteret er det generelt anbefalt å benytte eldre og velprøvde legemidler som ikke er vist å skade fosteret. Hva som kan være skadelig for fosteret avveies mot hensynet til den gravides behov for behandling, og ikke minst hvordan ubehandlet sykdom i seg selv kan skade fosteret.

For en del legemidler vil fysiologiske endringer under graviditeten kunne endre farmakokinetikken. Økt plasmavolum og redusert albuminkonsentrasjon kan endre plasmakonsentrasjonen av legemidlet, og dosejusteringer kan bli nødvendig. Oftest vil den frie (og aktive) fraksjonen ikke endres i like stor grad, men særlig for de legemidlene som skilles ut umetabolisert gjennom nyrene, kan konsentrasjonen falle.

God informasjon til pasienten er viktig. En studie viste at at 50% av de gravide kvinnene ikke fulgte korttidsbehandling med antibiotika som legen hadde foreskrevet⁹. En viktig faktor i dette er kvinnens, ofte ubegrunnede, frykt for at medikamentene skal skade barnet.

PLACENTAPASSASJE¹⁰

Placenta spiller en kritisk rolle som bindeledd mellom mor og foster ved bl.a. å forhindre rejeksjon av fosteret, tillate respiratorisk gassutveksling, transportere næringsstoffer, eliminere føtale avfallsstoffer, samt skille ut peptider og hormoner.

Gassutveksling og overføring av næringsstoffer mellom den maternelle blodstrømmen og fosteret, går hovedsaklig via syncytiotrofoblastlaget av placenta. Flere mekanismer er involvert i denne overføringen: passiv diffusjon, transcellulær transport (via kanaler, fasilitert diffusjon eller bærermediert aktiv transport) og endocytose/eksocytose.

Overføring av spesifikke substanser

Respiratorisk gassutveksling

Både O₂ og CO₂ er lipofile molekyler som krysser placenta ved passiv diffusjon. De placentale membraner er svært permeable for disse substansene. Den begrensende faktor ved gassutvekslingen vil dermed være blodstrømhastigheten.

Glukosetransport

Effektiv transport av glukose over placenta er essensielt for normal føtal vekst og utvikling. Glukose er det primære substrat for føtal oksidativ metabolisme. Mot slutten av svangerskapet produserer placenta selv tilstrekkelig glukose. Den første tiden er imidlertid opptak av glukose fra morens blod essensielt for syntese av glykogen.

Transport av legemidler

De fleste legemidler vil passere over placenta ved passiv diffusjon, men de tidligere beskrevne mekanismene for overføring kan være involvert. Dette inkluderer plasmamembran-transportører, biotransformerende enzymer og eksportpumper. Flere faktorer påvirker overføringen, som molekylvekt, ioniseringsgraden, fettløseligheten, binding til plasmaproteiner, samt føtal og placentalt blodgjennomstrømming. Fettløselige

molekyler som ikke er ionisert eller proteinbundet og som har en molekylvekt under 600 Daltons, vil passere fritt over placenta. Legemidler med høy molekylvekt, slik som insulin med en molekylvekt på 6000 Daltons, vil ikke transporteres i særlig grad.

Mens man før trodde placenta kun fungerte som en beskyttende barriere vet man nå at det fins mange aktive transportører, både transportører som frakter legemidler over placenta til fosteret, og andre som transporterer legemidler fra fosteret eller fra celler i placenta tilbake til mor. I 2006 kom de første studier som kunne vise at enkelte legemidler ble aktivt pumpet tilbake fra føtal til maternal sirkulasjon. Denne effluks av spesifikke legemidler, ble vist å foregå via tre transportører; BRCP, MPR1 og P-Glykoprotein¹¹.

TERATOGENESE

Teratogenese kommer fra det greske ordet for monster, *terato*. Den største frykten ved bruk av legemidler hos gravide er, og bør være; kan dette påvirke fosterets utvikling?

Hvilken skade legemidlet eventuelt gir avhenger av fosterets genetikk, legemidlets dose og nøyaktig når eksponeringen skjer. Det er alminnelig antatt at skade de tre først ukene etter befruktning oftest vil føre til abort, mens senere skade enten fører til abort eller til medfødte misdannelser. Organogenesen skjer som kjent de første 12 ukene, og inntak av teratogene legemidler etter denne perioden vil ikke kunne gi anatomiske misdannelser. De kan likevel påvirke fosterets vekst og utvikling. Ofte er kvinnen godt på vei i sine 12 uker før hun oppdager at hun er gravid og eventuelt slutter å ta medikamenter, og noen medikamenter har også en såpass lang halveringstid at selv om behandlingen sluttet en god stund før befruktningen, kan skadelige konsentrasjoner av legemidlet fremdeles sirkulere.

Insidensen av spontane misdannelser varierer.

Kun en liten andel er antatt å skyldes kjemiske stoffer. I de fleste tilfeller er årsaken ukjent, men arv, stråling, infeksjon og sykdom hos mor er andre mulige årsaker, der diabetes hos mor utgjør en stor gruppe. Behandling av diabetes hos gravide er således et svært viktig område.

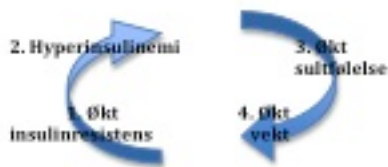
I Norge er legemidler grovinn delt i fire kategorier:

1. Legemidler som er antatt trygge under svangerskapet
Utstrakt bruk, kontrollerte studier eller dyrestudier har ikke reist mistanke om skadelige effekter. I denne gruppen finner man blant annet paracetamol, lokalanestetika og penicilliner.
2. Legemidler der tilgjengelig data er for begrenset til å trekke noen konklusjoner.
De fleste legemidler havner i denne gruppen, foreløpig også metformin og glibenklamid.
3. Legemidler som har vist seg å være teratogene
Disse legemidlene er vanligvis kontraindiserte hos gravide, men for noen sykdommer vil nytte/risiko forholdet likevel tilsi behandling, fordi ubehandlet sykdom i seg selv er skadelig for fosteret.
4. Legemidler som kan være skadelige for den nyfødte hvis de tilføres for nær eller under selve fødselen.
For eksempel kan legemidler med sentralnervøs effekt forårsake hypotoni, respirasjonsdepresjon, redusert diing eller psykomotoriske effekter.

B DIABETES MELLITUS OG GRAVIDITET ^{12, 13}

Diabetes mellitus er en heterogen metabo­lismesykdom som grovt sett deles inn i tre grupper; type I, som kjennetegnes av redusert/manglende insulinsekresjon, og type II og svangerskapsdiabetes, som kjennetegnes av insulinresistens. Enten det er snakk om type I, II eller svangerskapsdiabetes har både mor og barn økt risiko for flere komplikasjoner som abort, misdannelser, prematuritet og perinatal morbiditet hos barnet.

Mens type I diabetes mellitus er en autoimmun destruksjon av β -cellene i pankreas og dermed insulinmangel, er majoriteten av type II- og svangerskapsdiabetes assosiert med metabolsk syndrom – det vil si overvekt, hyperlipidemi, hypertensjon og en økende insulinresistens.



Ideelt sett bør kvinnen nå en BMI < 27 kg/m² før svangerskapet. Omtrent 20 % av svangerskap hos overvektige kvinner kompliseres av svangerskapsdiabetes. Det anbefales derfor at det utføres en glukosetoleransetest tidlig i svangerskapet, samt i løpet av uke 28-30 hos kvinner med BMI 27-30 kg/m². Glukosebelastning er også indisert ved forekomst av diabetes type 1 og 2 hos nær slektning, ved tidligere svangerskapsdiabetes, hos innvandrere fra høyendemiske områder, samt hos kvinner >38 år¹⁴.

KOMPLIKASJONER SOM FØLGE AV DIABETES I SVANGERSKAP

1. Misdannelser

Hyperglykemi er teratogent. Dårlig kontrollert diabetes oppstått før svangerskapet er assosiert med misdannelser. Glykosylert hemoglobin (HbA1c) er et uttrykk for gjennomsnittlig blodsukker de siste 120 dagene. HbA1c > 6,5% korrelerer med økt risiko for medfødte misdannelser. Jo høyere HbA1c, jo høyere langtidsblodsukker, jo høyere risiko.

De hyppigste malformasjonene er anomalier i ryggmarg, ekstremiteter, hjerte- og sirkulasjonssystemet, og nevralrørsdefekter. Sjeldnere ses urogenitale defekter, gastrointestinale fistler og atresier

2. Perinatal morbiditet

Perinatal morbiditet inkluderer makrosomi og den potensielt økte faren for fødselsskader dette medfører, samt hypoglykemi. Makrosomi er i studiene vi har sett på definert som fødselsvekt > 4000 g eller >90-percentilen (i Norge nå definert > 4500 g). Også dette er relatert til glykemisk kontroll.

Behandlingsmålet er derfor å oppnå og vedlikeholde euglykemi gjennom svangerskapet, ideelt sett oppnådd fra før befruktning.

Glukose og insulinmetabolisme under graviditeten

Glukose tilfredsstiller nesten alle fosterets behov for energi under svangerskapet, det danner grunnlaget for både proteinsyntese, fettsyntese og glykogen, sistnevnte lagres i fosterets lever og muskler. Under graviditeten tilpasses mors metabolisme for å møte endrede behov, samt den voksende føtoplacentale enhet.

Glukose overføres til fosteret via fasilitert diffusjon. Verken insulin eller glukagon overføres, og fosterets glukoseforbruk reguleres av fosterets egenproduserte insulin, hvis produksjon stimuleres av glukosen som transporteres over placenta.

I første halvdel av graviditeten endres glukosenivåene hos mor i takt med økende nivåer av østrogen og progesteron. Plasmakonsentrasjonen daler, da progesteron og østrogen gir hyperplasi av β -cellene i pankreas med økt insulinrespons på en gitt glukosemengde. Økt perifert forbruk av glukose gir en 10% reduksjon i mors glukosenivå. I tillegg til dette kommer økt opptak av glukose hos fosteret. Det er dermed ikke uvanlig at insulinavhengige diabetikere opplever hypoglykemiske episoder i løpet av de første 20 ukene av graviditeten.

I andre halvdel av graviditeten øker glukosenivåene igjen. Placenta er ansvarlig for den "diabetogene" tilstanden som oppstår ved blant annet å produsere "anti-insulinhormoner" som humant placenta laktogen (hPL), kortisol, østrogen, humant veksthormon og prolaktin, som alle gir insulinresistens og hemmer glukoseopptak i insulinsensitive celler. I tillegg reduserer de glykogenlagring og øker leverens glukoseproduksjon. Placenta produserer også to insulinnedbrytende enzymer – netto resultat av alle disse endringene blir hyperglykemi.

Det er ikke uvanlig at insulindosen må tredobles i løpet av svangerskapet for å holde tritt med disse endringene.

C. PERORALE ANTIDIABETIKA

Noe forenklet kan man si at svangerskapsdiabetes utvikles i to faser;¹⁶

1. Insulinresistens, på grunn av de hormonelle forandringene under svangerskapet.
2. Beta-cellene i pankreas klarer ikke å kompensere med adekvat insulinsekresjon.

Mekanismene er de samme som ved type II diabetes - akkurat det perorale antidiabetika ble utviklet for å behandle. Disse medikamentene angriper problemene fra andre vinkler enn insulin og er ikke substitusjonshormoner. Vi skal ta for oss de to største gruppene, og så fokusere på to av medikamentene vi finner i dem.

1. *Sulfonylureaderivater*

De vanligste orale antidiabetika. Disse stimulerer de β -cellene som fortsatt fungerer til økt insulinproduksjon og -sekresjon.

Førstegenerasjons sulfonylureaderivater har vist seg å krysse placenta og forårsake hyperinsulinemi og er på bakgrunn av dette ikke anbefalt¹⁷.

Andregenerasjonspreparater har vist seg å passere placenta i mindre grad, per i dag er det mest erfaringer og evidens for glibenklamid (i engelsk litteratur kalt "glyburide").

2. *Biguanid derivater*

Denne andre store gruppen reduserer glukosesyntese i lever, forsinket glukoseabsorpsjonen fra tarmen og øker perifert glukoseopptak og -forbruk. Av disse fins kun metformin på markedet i dag. Fenformin viste seg å hyppig forårsake laktacidose og er ikke lenger i bruk.

Det fins flere andre grupper som på ulike måter hindrer hyperglykemi hos diabetespasienter – disse betraktes fremdeles som eksperimentelle i behandlingen av svangerskapsdiabetes, og vi vil videre i oppgaven begrense oss til å diskutere og sammenligne insulin, glibenklamid og metformin.

Metformin øker insulinsensitivitet, mens glibenklamid øker insulinsekresjonen. De stiller begge som sterke, logiske kandidater til å behandle svangerskapsdiabetes, både hver for seg og etter hvert kanskje også sammen?

a. GLIBENKLAMID (I engelsk litteratur "glyburide")

Glibenklamid er et andregenerasjons, oralt sulfonylureapreparat, brukt i behandling av diabetes type 2. Det var også det første perorale medikament som ble utprøvd i forbindelse med svangerskapsdiabetes med vellykkede resultater. Grunnet antatt begrenset passasje over placenta, effekt på hyperglykemi på linje med insulin og enkel tilførsel til pasienten, har medikamentet i økende grad blitt tatt i bruk ved svangerskapsdiabetes¹⁶.

Glibenklamid virker ved å stimulere insulinsekresjonen. Dette oppnås ved medikamentets binding til ATP-avhengige kaliumkanaler i cellemembranen på beta-cellene i pancreas. Kanalene lukkes, kalsium strømmer inn i cellene og dette medfører frigjøring av insulin. Glibenklamid binder seg med høy affinitet til beta-cellenes kalium-ATP kanaler.

Det har vært gjort mange studier av glibenklamids placentapassasje. I begynnelsen av 90-tallet gjorde Elliot flere in vitro studier, og kunne vise at det er stor forskjell i placentapassasje mellom de ulike perorale antidiabetika. Sammenlignet med førstegenerasjons orale hypoglykemiske sulfonylureapreparater som tolbutamid (21,5%) og klorpropamid (3,9%), var passasjen av glibenklamid over placenta svært lav (3,9%). Molekylvekten viste seg som forventet å være den enkeltfaktoren med størst betydning for transport av glibenklamid. Andre viktige faktorer var dissosiasjonskonstanten (pKa) og lipidløseligheten¹⁷.

Med de metoder som var tilgjengelige på den tiden Langer gjorde sine studier, fant man ikke glibenklamid i navlestrengsblod. Idag vet man at glibenklamid krysser de placentale barrierer, med en resulterende føtal plasmakonsentrasjon varierende mellom knapt målbare mengder til 30% av maternell plasmakonsentrasjon^{16, 18}.

Nyere studier har vist effluks av glibenklamid fra føtal til maternal sirkulasjon. I en studie fra 2006 fant man de første bevis på aktiv glibenklamidtransport fra foster- til morssiden av en in vitro perfusert human placental cotyledon, hvor transporten gikk mot en konsentrasjonsgradient¹⁹.

Ytterligere studier har vist at glibenklamid tilbaketransporteres til maternell sirkulasjon via tre transportører: BCRP, MPR1 og P-glykoprotein¹¹.

Den største bekymringen ved bruk av medikamenter til gravide, er potensielle teratogene effekter. Når det gjelder glibenklamidbehandling under svangerskapsdiabetes er det i dyrestudier ikke observert hverken teratogene eller føtotoksiske effekter på drektige mus, rotter eller kaniner gitt store doser glibenklamid¹². Data på mennesker finnes det dog lite av, da svangerskapsdiabetes i sin klassiske form presenterer seg etter organogenesen er fullført, og glibenklamidbehandling derfor ikke initieres før etter dette.

Resultatene fra disse studiene kan tyde på at risikoen for teratogene effekter reduseres av interaksjonen mellom glibenklamid og de placentale transportørene^{20, 16}. Hva gjelder andre effekter på mors og barnets helse går vi nøyere inn på dette i hoveddelen.

b. METFORMIN

Metformin er et biguanid-derivat, benyttet til behandling av diabetes type 2. Da en rekke observasjonsstudier har vist at metformin induserer ovulasjon, har medikamentet også blitt brukt i behandlingen av kvinner med polycystisk ovariesyndrom (PCOS), en sykdom kjennetegnet av ubalanse i kvinnelige kjønnshormoner, som kan føre til menstruasjonsforstyrrelser, ovariecyster, redusert fertilitet, samt overvekt og redusert insulinsensitivitet²¹.

Metformin reduserer glukoneogenesen i leveren. I tillegg økes insulinfølsomheten ved at metformin reduserer glukoseabsorpsjonen fra tarmen og øker perifert opptak og forbruk av glukose.

Metformin passerer lett over placenta grunnet lav molekylvekt og manglende proteinbinding. Flere placentale transportører bidrar også i overføringen og en nyere studie har vist at de viktigste transportørene over placenta er P-glykoprotein og BCRP¹¹.

Føtal sirkulasjon kan nå en metforminkonsentrasjon på 40-50% av maternell konsentrasjon, men det fins flere studier som tyder på at placentalt opptak og transport av glukose ikke påvirkes av metformin.^{22,16}

Studier av kvinner med PCOS har indikert at selv om metformin lett passerer den placentale barrieren, foregår distribusjon og metabolisme av medikamentet i ubetydelig grad hos fosteret. I disse studiene har man analysert navlestrengsblod, hvor metformins konsentrasjonsratio mellom umbilikalarterie og -vene, var på 1. Dette kan tyde på at andelen metformin som krysser placenta, i liten grad metaboliseres hos fosteret, men istedet føres tilbake til maternell sirkulasjon²¹.

Potensielle skadelige effekter av metformin er blant annet studert i flere dyreforsøk. Reproduksjonsstudier fra 1997 fant ikke hverken redusert fertilitet, eller misdannelser hos avkommet til rotter og kaniner ved doser opp til det dobbelte av den anbefalte dosen til mennesker¹². Flere kliniske studier har støttet disse resultatene.

Blant de nyeste har vi en stor meta-analyse publisert i 2003, som så på tryggheten ved anvendelse av perorale antidiabetika i første trimester²³. Risikoen for alvorlige malformasjoner eller neonatal død var ikke økt.

Når det gjelder andre effekter på mors og barnets helse, publiserte Rowan og kollegaer en stor randomisert kontrollert studie i 2008. Det ble ikke funnet forskjell i insulinkonsentrasjonen i navlestrengen til barn av mødre behandlet med metformin sammenlignet med de av mødre behandlet med insulin, og effekten på helsen til mor og barn var ikke forskjellig ut fra de utfall som ble målt²⁴. Denne og andre studier blir nøyere presentert og diskutert i hoveddelen.

III METODEBESKRIVELSE

Med utgangspunkt i følgende problemstilling formulerte vi et avansert PICO-søk i PubMed; "Ses forskjell i neonatale utfall hos gravide med diabetes/svangerskapsdiabetes som behandles med perorale antidiabetika sammenlignet med de som behandles med insulin?"

	April 2011	Åpent PubMedsøk	PubMed, RCT-søk
P:	1. Pregnancy	702984	11986
	2. Gestational diabetes	9033	206
	3. Pregnancy AND diabetes mellitus	14681	212
	4. PCOS	7	484
	5. 1 OR 2 OR 3 OR 4	703863	12010
I:	6. Oral hypoglycemic agents	17172	1678
	7. Glyburide	5507	392
	8. Metformin	6974	1060
	9. Oral therapy	351165	34014
	10. 6 OR 7 OR 8 OR 9	367361	35243
C:	11. Insulin	272668	10267
	5 AND 10 AND 11	1207	91
O:	12. Perinatal outcome	11545	538
	13. Perinatal morbidity	15554	344
	14. Fetal complications	58355	840
	15. 11 OR 12 OR 13	75511	1373
	16. 5 AND 10 AND 11 AND 14	143	11

MeSH-ord: "Pregnancy", "diabetes, gestational", "diabetes mellitus", "polycystic ovary syndrom", "insulin", "metformin", "glyburide", "hypoglycemic agents", "mouth", "therapeutics", "morbidity", "fetus"

Vi gjennomgikk tre lister på 91, 143 og 11 artikler, alt etter om vi inkluderte perinatale utfall eller ei i søket, og om vi begrenset søket til RCT'er. Vi gikk begge gjennom titler og abstrakt for de 91 artiklene, med unntak av de som ut fra tittelen åpenbart omhandlet noe utenfor vårt tema. Søket lå lagret i PubMed og nye potensielle artikler ble vurdert fortløpende.

Vi søkte i tillegg i hele kunnskapspyramiden via McMaster Plus*, hvorfra vi inkluderte oppslagsverk (UpToDate.com), oppsummerte oversikter, systematiske oversikter og oppsummerte enkelstudier – henholdsvis nivå 1-4 i pyramiden, alle kvalitetssikret av McMaster Plus.

Vi gjennomgikk referansene til oversiktsartiklene og sammenlignet med vår liste. Studier vi eventuelt ikke hadde funnet via vårt søk ble vurdert ut fra abstrakt. Initialt hadde vi tenkt å begrense oss til RCT'er, men bestemte oss i løpet av perioden for å inkludere de observasjonsstudier som var av nyere dato (<10år) og av en viss størrelse (n>50). Vi fant også på denne måten flere studier som ikke gikk direkte på insulin vs perorale antidiabetika, men som likevel var aktuelle som bakgrunnsinformasjon.

***Nøkkelord:** Pregnancy, diabetes, gestational diabetes, insulin, metformin, glyburide, glibenclamide, oral hypoglycemic/hypoglycaemic agents, insulin

IV RESULTATER

Tross mangel på grønt lys fra de øverste helsemyndigheter i de fleste vestlige land, har metforminbehandling av gravide økt betraktelig det siste tiåret, og stadig flere fostere har dermed blitt eksponert for legemiddelet. En svakhet ved samtlige randomiserte kontrollerte studier som sammenligner perorale antidiabetika og insulin med tanke på effekt på glykemisk kontroll og mors og barnets helse, er at behandlingen er startet etter første trimester. Men særlig én gruppe kvinner, som i tillegg til grunnsykdommen sin også har økt forekomst av svangerskapsdiabetes, blir behandlet med metformin også i første trimester; kvinner med polycystisk ovariesyndrom (PCOS).

Av de åtte randomiserte kontrollerte studiene vi fant som direkte sammenlignet utfallene sett ved behandling med perorale antidiabetika sammenlignet med insulinbehandling, så fem på glibenklamid vs insulin og tre på metformin vs insulin. Vi har i tillegg sett på observasjonsstudier gitt at de er av en viss størrelse og publisert de siste ti årene, samt studier med bruk av metformin i første trimester hos kvinner med PCOS, som nevnt ovenfor.

For å gjøre resultatene mer oversiktlige har vi valgt å først presentere resultatene av de åtte nevnte randomiserte kontrollerte studiene i en tabell (tabell 1). Vi tar deretter for oss positive og negative effekter av glibenklamid og metformin på mor og barns helse hver for seg, inkludert både resultater vist i randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier, og oppsummerer og kommenterer samtlige resultater i diskusjonsdelen.

Observasjonsstudier gir nyttig og verdifull informasjon, men er først og fremst hypotesegenererende, som eventuelt følges av en randomisert kontrollert studie for å bekrefte eller avkrefte denne hypotesen. En utfordring for både retrospektive og prospektive observasjonsstudier er å finne en passende kontrollgruppe. Retrospektive studier er kjent for å være de billigste og enkleste å utføre, og er gode på å undersøke sjeldne utfall. Prospektive studier er gode på prognosespørsmål som "hvordan går det med de som eksponeres for perorale antidiabetika?", men når man skal sammenligne perorale antidiabetika med insulin, må man randomisere for å unngå seleksjonsbias²⁵. Vi har derfor hovedsaklig basert våre vurderinger på RCT'ene og supplert med informasjon fra observasjonsstudiene.

MATERNELLE UTFALL – RESULTATER								TABELL 1
OHA vs insulin	1) Glyburid vs insulin n=404	2) Glyburid vs acarbose vs insulin n=70	3) Glyburid vs insulin n=23	4) Metformin vs insulin n=63	5) Glyburide vs insulin n=68	6) Glyburide vs insulin n=97	7) Metformin vs insulin n=733	8) Metformin vs insulin n=100
	Langer O et al 2000, USA ¹⁸	Bertini et al 2005, Brasil ³⁵	Anjalakshi et al 2006, India ⁴³	Moore et al 2007, New Mexico ⁴⁵	Silva et al 2007, Brazil ³⁶	Ogunyemi et al 2007, USA ³⁷	Rowan et al 2008, Australia ²⁴	Ijäs et al 2011, Finland ⁵⁰
Glykemisk kontroll	Ingen signifikant forskjell i fastende blodglukose, 2t-PPG eller HbA1c. (p=0,12-0,60) Optimale nivåer oppnådd hos 82% vs 88% (gj.snittlig verdi, p=0,99) Glyburid failurerate: 4% (8/201)	Ingen signifikant forskjell i fastende blodglukose eller 2t-PPG.	Ingen signifikant forskjell i 2t-PPG eller HbA1c-nivåer, verken under sv.skapet eller like før fødsel. (2t-PPG 167 vs 174 mg/dL, P=0,512. HbA1c 5,48 vs 5,75%, P=0,684)	Ingen signifikant forskjell i fastende i blodsukker, eller 2t-PPG. f-BS var < 100mg/dL og 2t-PPG gj.snittlig <120mg/dL i begge grupper (p=0,545-0,983) Metformins failurerate: 0%	Ingen signifikant forskjell i fastende i blodsukker, eller 1t-PPG.	Fastende BS og PPG litt lavere i insulingruppen, WMD hhv. 5.7 mg/dl (0,14-11.25) og 16.3 mg/dl (4.93-27.66) Failure-rate: 6,2% (3/48)	Ingen signifikant forskjell i fastende blodsukker. Lavere 2t-PPG med Metformin (6.2 vs 6.4 mmol/L, P= 0.003). Siste to uker før fødsel ingen signifikant forskjell i 2t-PPG, tydende på at målverdier oppnås raskere med Metformin	
Keisersnitt	Ingen signifikant forskjell (23% vs 24%)	Ingen signifikant forskjell (50 vs 52 vs 44%)		Ingen signifikant forskjell (22% vs 32%, p=0,10)		Ingen signifikant forskjell (18 vs 25%, p=0,20)	Ingen signifikant forskjell (36 vs 38%)	Signifikant høyere andel v/Metformin (38,3 vs 20%, p=0,047. RR=1.9 [0,99-3.31] Signifikant P-verdi, ikke-signifikant CI.
Hypoglykemi	Signifikant færre kvinner med hypoglykemi på Glyburide (2 vs 20%. P = 0.03)	Ingen tilfeller (definert som innleggelsestreng ende hypoglykemi)	Ingen tilfeller.	Ingen tilfeller.	Ingen tilfeller av hypoglykemi (definert som innleggelsestreng ende hypoglykemi)	Ingen signifikant forskjell (p=0,66)	Ingen tilfeller	
Preeklampsi	Ingen forskjell (6 vs 6%)						Ingen forskjell (6 vs 7%)	
Postpartum-blødning				Ingen tilfeller.				
Andre variabler				Ijäs et al: Signifikant høyere andel vakuumeckstrasjoner v/metformin (14,9% Vs 8%, p=0,041) Ingen signifikant forskjell i spontan vaginalforløsning eller induksjon (p=0,011, p=0,960)				
Andre variabler				Ijäs et al: Signifikant høyere andel vakuumeckstrasjoner v/metformin (14,9% Vs 8%, p=0,041) Ingen signifikant forskjell i spontan vaginalforløsning eller induksjon (p=0,011, p=0,960)				

NEONATALE UTFALL								
Hypoglykemi	Ingen signifikant forskjell (9 vs. 6%, p=0,25)	Signifikant høyere rate med Glyburide (33% vs 5% vs 4%, P=0.006)	Ingen signifikant forskjell (P=0,791) Ingen forskjell i insulinnivåer i navlestreng (mIU/ml) P=0.222.	Ingen signifikant forskjell (2 tilfeller i insulingr, ingen i metformingr., p=0,144)	Signifikant høyere andel i Glibenclamidegruppen (P=0,01) – Hypoglykemi (<40 mg/dl første time): 25% (8/32) vs 2,78% (1/36), P=0,01) Samtlige effektivt beh med morsmelk Ingen signifikant forskjell i alvorlig hypoglykemi (<2,2mmol/l): P=0,20 Ett persisterende tilfelle; behandlet med gluk.infusjon	Ingen signifikant forskjell (28 vs 13%, p>0,05)	Ingen signifikant forskjell i hypoglyk def. som < 2,6 mmol/l (15,2 vs 18,6%, P=0,21) Alvorlig hypoglyk (<1,6mmol/l) forekom signifikant sjeldnere i Metformingruppen (3% vs 8%, P=0.008)	Ikke signifikant forskjell, men høyere andel v/insulin (8,5% vs 14%, p=0,439) Hypoglykemi definert som behov for glukoseinfusjon.
Fødselsvekt (*Metaanalyse utført av Nicholson W et al.)	Ingen forskjell (weighted median difference* 93g høyere med Glyburide 95% CI -5 til 191)	Ingen forskjell (weighted median difference* 93g høyere med Glyburide 95% CI -5 til 191)	Ingen forskjell (weighted median difference* 93g høyere med Glyburide 95% CI -5 til 191)	Ingen signifikant forskjell (3451±727,5g vs 3500,2±700,5, p=0,806)	Statistisk signifikant høyere, men klinisk liten forskjell(????) i fødselsvekt. (Gj.snittlig 3372g vs 3083g, P=0,01) Fire tilfeller (11,11%) av SGA i insulingruppen.	Ingen signifikant forskjell (3460,5±741 vs 3395±542, p>0,05) Laveste registrerte glukosenivå signifikant høyere i glyburidgr: (2,7mmol/l vs 3,2 mmol/l, p=0,03)	Ingen signifikant forskjell (62 g lavere med Metformin) P=0,33)	Ingen signifikant forskjell (3712±432 Vs 3558±593g, p=0,145) Signifikant høyere fødselsvekt i insulinsupplementgr sml med metformin alene
Makrosomi (1) > 4000 g eller (2) > 90-persentilen)	Ingen signifikant forskjell (1) (7% vs 4%, p=0,26)	Signifikant høyere rate med Glyburide enn insulin (16% vs 0%, P = 0.04)		Dobbelt så hyppig i insulingruppen, men ingen signifikant forskjell (1) (p=0,616)	Signifikant høyere andel makrosomi i Glibenclamidegruppen (15,62% (5/32) vs 0% (0/36), P=0,02)		Ingen signifikant forskjell (2) (19,3 vs 18,6%, P=0,83)	Ingen signifikant forskjell (1) (19,1% Vs 22%, p=0,729)

Stor for gestasjonal alder	Ingen signifikant forskjell (12% vs 13%, p=0,76)	Signifikant høyere rate alder (>90-persentil) med Glyburide enn Insulin (25% vs 4%, P = 0.04) (I insulingr to SGA tilfeller (7,4%)			Ingen signifikant forskjell. (19% vs 3%, P=0,10)		Ingen signifikant forskjell (19% vs 19%)	Ingen signifikant forskjell (8,5% Vs 10%, p=0,801)
Født før termin/ gestasjonsalder ved termin	Ingen forskjell i gestasjonsalder ved fødsel (38,7±1.6 vs 38,5±2,1)	Ingen signifikant forskjell (gj.snittlig gestasjonsuke 38,5 vs 38,1 i hhv insulin- og glyburidgr) p=0,42.		Ingen signifikant forskjell i gestasjonsalder ved fødsel (p=0,412)	Ingen signifikant forskjell i gestasjonsalder ved fødsel (P=0,24)		Signifikant lavere gestasjonsalder med Metformin (12% vs 8%, P=0,04) Statistisk signifikant, men klinisk svært liten forskjell: (38,3) vs (38,5uker) P=0.02.	Ingen signifikant forskjell i gestasjonsalder ved fødsel (38.9±1.8 vs 39.3±1.1, p=0,153)
Perinatal mortalitet	Ingen signifikant forskjell (1 vs 1%, p=0,99)	Ingen dødsfall i noen grupper		Ett dødsfall i Metformingr, ingen bemerkninger i glykemisk ktr eller obduksj.-rapport, antatt navlestrengsulykke	Ingen dødsfall i noen av gruppene		Ingen signifikant forskjell. (0 i M.gr, 1 i Insulingr.)	Ingen dødsfall i noen av gruppene
Medfødte misdannelser og perinatale komplikasjoner	Ingen forskjell i medfødte misdannelser (2%vs2%, p=0,74) eller komplikasjoner (Lungekomplikasjoner (8vs6%), hypokalsemi (1vs1%), hyperbilirubine mi (6vs4%), polycytemi (2vs3%) eller NICU-innleggelse (6vs7%) P=0,25-0,99)	Ingen fødselsskader rapportert. Ingen forskjell i APGAR score.		Ingen signifikant forskjell i komplikasjoner ; skylder dystosi (p=0,321), APGAR-score (p=0,230), NICU-innleggelse (p=0,368), RDS (p=0,368) eller hyperbilirubine mi (p=0,373)	Ingen fødselsskader rapportert.	Ingen signifikant forskjell i fødselsdefekter. (9 vs 7%, p>0,05)	Ingen signifikant forskjell i medfødte misdannelser (11% vs 18%)	Ingen signifikant forskjell i komplikasjoner; NICU-innleggelse (p=0,368) eller hyperbilirubinemi (p=0,379). Ingen forskjell i APGAR-score

I. METFORMIN BRUKT I FØRSTE TRIMESTER HOS KVINNER MED PCOS

Normaldosen ved behandlingen av PCOS er 500 mg x3, tilsvarende doseringen i behandling av svangerskapsdiabetes. I tillegg har flere av disse pasientene redusert insulinsensitivitet og noen også svangerskapsdiabetes, så gruppene er i så måte sammenlignbare.

Flere studier har de senere år sett på perinatale utfall, spesielt føtal vekst, ved behandling med metformin i første trimester. Det er i disse studiene ikke påvist signifikante forskjeller i vekstparametre, medfødte misdannelser, alvorlig neonatal hypoglykemi eller innleggelse i intensivavd^{26, 27, 28, 29}. Bruk av metformin før graviditet og under 1. trimester ble i observasjonsstudier vist å redusere risikoen for spontanabort og svangerskapsdiabetes^{30,31,32}, men metformin ble ikke bekreftet å redusere forekomsten av komplikasjoner ved PCOS i en påfølgende RCT³³.

En meta-analyse fra 2006 hvor 8 studier var inkludert, konkluderte med at det ikke var evidens for økt risiko for alvorlige misdannelser ved behandling med metformin i første trimester. Dog etterlyses større studier for å underbygge disse foreløpige resultatene²⁸.

II. GLIBENKLAMID SAMMENLIGNET MED INSULIN VED SVANGERSKAPSDIABETES

Langer et al kom i 2000¹⁸ med den første store randomiserte kontrollerte studien som sammenlignet glibenklamid og insulin, og er til dags dato fortsatt den største med sitt utvalg på 404 kvinner. De fant ingen signifikante forskjeller mellom glibenklamid- og insulinterapi, noe Langer og kollegaer senere har vist var uavhengig av alvorlighetsgraden av svangerskapsdiabetes³⁴. Glykemisk kontroll, definert som fastende blodsukker (f-BS) < 5mmol/l og 2 timers-postprandial glukose (2t-PPG, det vil si to timer etter måltid) < 6,7mmol/l), ble oppnådd hos henholdsvis 82 og 88% av kvinnene i glibenklamid- og insulingruppene, hvilket ga glibenklamid en grad av behandlingssvikt på kun 4% på den maksimale dosen på 20mg/dag. Andre studier, både RCT'er og observasjonsstudier, som har sammenlignet glibenklamid og insulin har funnet høyere grad av behandlingssvikt med glibenklamid, varierende fra 16-21%^{35,36,37,38,39,40,41,42}

Samtlige studier^{18,35,43,36,37} rapporterte like god glykemisk kontroll ved glibenklamid som ved insulin. I sin retrospektive kohort fant Jacobson et al (n=504⁴⁴) endog at flere oppnådde glykemisk kontroll med glibenklamid enn med insulin.

Det vakte oppsikt når det i Langer og kollegaers studie var signifikant færre kvinner med hypoglykemi (definert som f-BS<2.2mmol/L) i glibenklamidgruppen enn i insulingruppen (hhv 2 vs 20%, p=0,03). Ingen andre RCT'er^{35,43,45,36} rapporterte om maternell hypoglykemi i noen av gruppene, men det kommenteres at disse studiene hadde ulike definisjoner på hypoglykemi, samt en utvalgsstørrelse på n=224 til sammen. Flere studier^{35,36} registrerte kun innleggelsestrengende hypoglykemi. Ser man derimot på asymptomatiske hypoglykemiske episoder, viste Yogev i sin observasjonsstudie⁴⁶ 4,4 ganger flere episoder i insulingruppen, vurdert ved kontinuerlig glukosemonitorering (p=0,09) sammenlignet med glibenklamidgruppen. To retrospektive kohorter^{44,42} fra 2005 og 2007 fant større andel hypoglykemi i glibenklamidgruppen.

Det ble ikke i noen av våre gjennomgåtte studier funnet signifikante forskjeller mellom glibenklamid- og insulinbehandling hva gjelder keisersnitt, preeklampsi eller postpartumblødning.

Som man ser av tabell 1 er det heller ikke for neonatale utfall store forskjeller mellom de to gruppene. Verken for gestasjonsalder ved fødsel, perinatal mortalitet eller perinatale komplikasjoner rapporterte noen studier om signifikante forskjeller^{18,35,36}. Tre av studiene inngikk i Nicholsons og kollegaers meta-analyse av fødselsvekt⁴⁷, som konkluderte med at det ikke var noen forskjell. Langer et al¹⁸ var den eneste studien som var stor nok til å registrere eventuelle forskjeller i medfødte misdannelser, de fant ingen forskjell, med 2% i hver gruppe ($p=0,74$), men har dessverre bare tall fra graviditeter behandlet i andre og tredje trimester, således er det i grunnen ingen av de randomiserte kontrollerte studiene som troverdig kan kommentere dette.

Når det gjelder makrosomi og raten av *large for gestational age* (LGA) derimot, er studiene litt sprikende. Den klart største av studiene fant ingen signifikant forskjell, mens tre studier med kun 70, 68 og 122 deltakere^{35,36,42} rapporterte større risiko for makrosomi (OR 3.5) ved glibenklamidbehandling. Bertini og hans kollegaer³⁵ var alene om å rapportere signifikant større andel nyfødte som var LGA. Nylig kom en stor retrospektiv kohort fra USA som blant 10,682 kvinner med svangerskapsdiabetes sammenlignet 2073 (19,4%) glibenklamid-eksponerte med 8609 (80,6%) insulin-eksponerte svangerskap. Glibenklamid var assosiert med økt risiko for makrosomi ($>4000\text{g}$) (aOR = 1,29; 95% CI [1,03 til 1.64] og innleggelser på nyfødtintensivavdeling (aOR=1,46 95% CI [1.07 til-2.00]⁴⁸.

Ingen av studiene som fant økt risiko for makrosomi ved glibenklamidbehandling rapporterte økt risiko for fødselsskader. Det nevnes at nyfødte regnet som *small for gestational age* (SGA) kun var rapportert i insulingruppen³⁶.

Langer og kollegaer fant 50% flere tilfeller av hypoglykemi blant fostere eksponert for glibenklamid in utero, sammenlignet med insulin, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Hadde man sett samme effektstørrelse i en kohort med 400 kvinner per behandlingsarm, ville forskjellen sannsynligvis ha vært signifikant¹⁸. Mild neonatal hypoglykemi, definert som $<2,2\text{mmol/l}$, ble rapportert i to av studiene, med hhv 70 og 68 deltakere^{35,36}. Denne ble effektivt behandlet med morsmelk alene. Prevalensen av alvorlig hypoglykemi ($<1,12\text{mmol/l}$) var ikke signifikant høyere i glibenklamidgruppen, og kun ett tilfelle var persisterende og trengte glukoseinfusjon³⁶. Ingen observasjonsstudier rapporterte forhøyet risiko for hypoglykemi i glibenklamidgruppen, men én retrospektiv studie fant signifikant flere innleggelser på nyfødtintensivavdeling i glibenklamidgruppen, hovedsakelig på grunn av hypoglykemi⁴⁹. Helt motsatt fant en annen, større retrospektiv studie at man måtte behandle elleve mødre med glibenklamid heller enn insulin for å unngå én innleggelse på nyfødtintensivavdeling (OR 0,5 [0,34-0,93]⁴⁴.

To små retrospektive studier ($n=95$ og 69) har studert hva som kjennetegner kvinnene der den maksimale dosen glibenklamid ikke oppnår glykemisk kontroll^{38,41,49}. De fant at høyere fastende blodsukker, 1times-postprandial glukose, alder og antall svangerskap er prediksjonsfaktorer ($p=0,001-0,01$), samt at svangerskapsdiabetes diagnostisert før uke 25 ga en 8,3 x større risiko for terapivikt⁴¹.

III. METFORMIN SAMMENLIGNET MED INSULIN VED SVANGERSKAPSDIABETES

Én stor, den såkalte MiG-studien²⁴, og to små^{45,50} randomiserte kontrollerte studier har sammenlignet metformin og insulin med tanke på hvordan det går med mor og barn. Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell med hensyn på glykemisk kontroll, se tabell 2 (vedlegg 1) for grenseverdier^{45,24}. MiG-studien fant signifikant lavere 2t-PPG med metformin tidlig i svangerskapene, men to uker før termin var det ikke lengre noen signifikant forskjell²⁴. Dette kan tyde på at målverdier oppnås raskere med metformin enn insulin.

Kvinnene i metformingruppen i den ene studien hadde signifikant høyere vekt og BMI ($p=0,016$) enn kontrollgruppen⁴⁵. Det taler positivt for metformin at selv med et, bokstavelig talt, tyngre utgangspunkt oppnådde man like god glykemisk kontroll.

Ijäs var alene om å rapportere forekomsten av vakuumekstraksjoner, spontanforløsninger og induksjoner, med funn av signifikant høyere andel vakuumekstraksjoner og ingen forskjell i de to sistnevnte. Keisersnittraten var det eneste materielle utfallet Ijäs rapporterte som kan sammenlignes med andre studier, også denne raten var signifikant forhøyet ved behandling med metformin ($p=0,047$, $RR=1.9$ [0,99 til 3.31] i motsetning til hos de andre studiene, der man ikke fant noen signifikant forskjell^{45,24}.

Det var ingen forskjell i prevalensen av hypoglykemi, preeklampsi eller postpartumblødning, de to sistnevnte kun rapportert i én studie hver^{24,45}.

De nyfødtevariablene som var rapportert inkluderte hypoglykemi, fødselsvekt, makrosomi, gestasjonsalder ved fødsel, fødsel før termin, stor for gestasjonsalder (LGA), perinatal mortalitet, medfødte misdannelser og perinatale komplikasjoner. Ingen av studiene fant signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene med unntak av statistisk signifikant, men klinisk liten forskjell i gjennomsnittlig gestasjonsalder ved fødsel (Metformin 38,3 og insulin 38,5 uker²⁴), samt prevalensen av hypoglykemi. Moore og kollegaer rapporterte ingen forskjell i prevalensen (mild hypoglykemi; $<2,2\text{mmol/l}$), MiG-studien fant ingen signifikant forskjell i mild hypoglykemi, mens alvorlig hypoglykemi ($<1,6\text{mmol/l}$) forekom signifikant sjeldnere i metformingruppen²⁴. Ijäs et al rapporterte høyere andel hypoglykemi, definert som behov for glukoseinfusjon, i insulingruppen, det er mulig forskjellen ville vært signifikant i et større utvalg eller dersom mildere tilfeller hypoglykemi hadde vært rapportert⁵⁰. Den minste studien så makrosomi (definert som $> 4000\text{g}$) dobbelt så hyppig i insulingruppen, men forskjellen nådde ikke statistisk signifikans. Det man i alle fall kan konkludere med er at de få forskjellene som fins i neonatale utfall, går i favør av metformin.

To nye retrospektive case-control studier ($n=200$ og 90) og en prospektiv kohort ($n=864$) støtter denne konklusjonen. Blant barn av mødre behandlet med metformin var det signifikant færre premature og lavere prevalens av hypoglykemi, LGA, ikterus og nyfødteintensivinnleggelser ($p=0,002-0,04$)^{51,52,53}. Mødre behandlet med insulin hadde signifikant høyere risiko for keisersnitt ($p=0,02$)⁵³ og mindre gunstig vektprofil under behandlingsperioden⁵¹. For de øvrige neonatale utfall ble det ikke rapportert signifikant forskjell.

Seks til åtte uker postpartum gjennomgikk 552 (75,3%) av kvinnene en 75 g oral glukosetoleranse-test (OGTT). 23% i metforminggruppen og 20,6% i insulingruppen fikk påvist diabetes eller redusert glukoseintoleranse. Man målte også vekten og fant at kvinnene i metforminggruppen, inkludert de som trengte insulinsupplement, hadde en signifikant mindre vekttoppgang fram til svangerskapsuke 36, og en signifikant større vektnedgang fra start til postpartum-kontrollen sammenlignet med kvinnene behandlet med insulin alene²⁴.

Det er grunn til å tro at forekomsten av behandlingssvikt vil variere innenfor ulike populasjoner, avhengig av pasientenes karakteristika og de grenseverdiene som er satt. Behandlingssvikt i den minste studien var 0%, og flertallet (27/32) behøvde kun 500mg x 2⁴⁵. Forekomsten var en helt annen i MiG-studien. Hele 46,3% byttet til monoterapi med insulin eller kombinasjonsbehandling med insulin underveis, grunnet manglende glykemisk kontroll med metformin alene, på maksimale dose 2500mg x 1²⁴. I den siste studien hadde 31,9% behov for insulin i tillegg til metformin⁵⁰.

Ved sammenligning innad i metforminggruppen så man at blant dem som trengte insulintilførsel i tillegg var det signifikant høyere BMI, glukose-baseline (dvs. fastende glukose før behandlingsstart) og behov for medisinsk behandling tidligere i svangerskapet (p=0,001-0,002) enn blant de som hadde god glykemisk kontroll med metformin alene^{24,50}. I tillegg trengtes høyere dosering for å oppnå glykemisk kontroll sammenlignet med kvinnene som kun fikk insulin.

Ijäs et al fant signifikant høyere fødselsvekt hos barna til mødre som fikk metformin+insulin, sammenlignet med metformin alene. Prevalensen av LGA og makrosomi var også høyere, men nådde ikke statistisk signifikans, sannsynligvis på grunn av for liten utvalgsstørrelse. Det tok lengre tid å oppnå glykemisk kontroll hos kvinnene som fikk insulin i tillegg, man antar at fosterets vekst har akselerert i denne perioden, hvilket kan forklare den forhøyede fødselsvekten i denne gruppen.

I den langt større MiG-studien så man derimot ingen signifikant forskjell i primære utfall mellom de to metforminggruppene (RR=0,86 95% CI 0.64 til 1.16, P=0,33)²⁴.

En viktig variabel er pasientenes tilfredshet med behandlingen. 76,6 % av kvinnene i metforminggruppen sa de ville valgt metformin i neste svangerskap, mens 27,2% av kvinnene i insulingruppen ville valgt insulin igjen (P<0,001). Flere i metforminggruppen sa at å ta medisinen var den enkleste delen av behandlingen (59 vs 35,3%, P<0,001) og færre i metforminggruppen sa at å ta medisinen var den vanskeligste delen av behandlingen (10,5 vs 27,2%, P<0,001)²⁴. Også Moore et al undersøkte pasientenes tilfredshet, og 97% (31/32) uttrykt en sterk preferanse for peroral behandling framfor subkutan administrasjon⁴⁵.

V DISKUSJON

A. SIKKERHET VED BRUK I SVANGERSKAPSDIABETES

At insulin er et velkjent preparat som presist behandler mors, og bare mors, glukosenivå er dets beste kort. Frykten for at perorale antidiabetika skal passere over til fosteret og skape hyperinsulinemi med påfølgende makrosomi og potensielle fødselsskader var lenge nok til at ingen våget å prøve dette behandlingsalternativet. De siste 15-20 årene har derimot bruken økt, og forskningen på sikkerheten ved bruk i svangerskapsdiabetes likeså.

Placentapassasje

De senere år har stadig flere studier sett på ulike perorale antidiabetikas passasje over placenta, deres effekt og eventuelle skadelige effekter på fosteret. Det er vist at metformin passerer relativt fritt over placenta, gitt dets lave molekylvekt og manglende proteinbinding. Glibenklamid er dog vist å kun passere placenta i beskjeden grad, da dette legemiddelet har en høyere molekylvekt, er proteinbundet samt metaboliseres i leveren. Dissosiasjonskonstanten (pKa) og lipidløseligheten er andre faktorer som begrenser glibenklamids passasje over placenta. Fra 2006 har man gjennom studier funnet evidens for aktiv tilbakeføring av glibenklamid fra føtal til maternal sirkulasjon. Aktiv effluks av glibenklamid har blitt bekreftet i flere senere studier, med beskrivelse av spesifikke placentale transportører^{17,19,20,11}. Dette gjelder dog placenta isolert etter fødsel, og man etterlyser fremdeles flere studier.

Teratogenese

En rekke studier fra 1960-2010 har sammenlignet insulin med perorale antidiabetika, med tanke på eventuelle teratogene effekter, og da særlig metformin. Det er i disse studiene ikke avdekket signifikante forskjeller mellom disse behandlingene. For glibenklamid er det som tidligere nevnt, sparsomt med data på eksponering i første trimester hos mennesker. I dyreforsøk er det ikke funnet teratogen effekt.

Selv om WHO's definisjon per se inkluderer diabetes mellitus type II, oppdaget under svangerskapet, er *klassisk svangerskapsdiabetes* en sykdom som oppstår i andre trimester. Selv om man unntaksvis skulle påvise den tidligere vil man med tiden det tar å oppdage svangerskapet, oppdage svangerskapsdiabetesen og først forsøke 1-2 ukers livsstilsintervensjon være godt forbi den kritiske organogenesen før eventuell medikamentell behandling påbegynnes.

Det er generelt erkjent at medfødte misdannelser sett ved svangerskapsdiabetes skyldes preeksisterende lidelser, som ikke-oppdaget diabetes og overvekt¹⁶.

Så lenge det er snakk om svangerskapsdiabetes og dermed behandling etter første trimester synes frykten for misdannelser ikke å tale mot bruken av perorale antidiabetika.

Metformin i første trimester

Flere studier og meta-analyser har sett på utfallet av gravides eksponering for metformin i første trimester. Det er ikke funnet evidens for alvorlige misdannelser, men det etterlyses flere og større studier for å underbygge disse resultatene^{21,23,26,27,28,29}.

B. EFFEKTER PÅ MOR OG BARN

Over 3000 svangerskap og deres utfall er undersøkt. Hver for seg er mange av studiene resultatene våre bygger på, for små til å ha nok statistisk styrke. Dette kompenseres delvis for ved at tallene er oppsummert og analysert i større oversiktsartikler og meta-analyser.

Moretti og kollegaer sammenlignet 745 glibenklamideksponerte svangerskap med 637 insulineksponerte svangerskap og konkluderte med at glibenklamid ikke var assosiert med økt risiko for verken makrosomi, ulikheter i fødselsvekt, LGA, innleggelser på nyfødttintensiv eller hypoglykemi⁵⁴.

Denne meta-analysen er en av 54 studier inkludert i Maymone og kollegaers systematiske oversikt, som konkluderer med at FDA bør endre kategoriseringen av metformin og glibenklamid, og at trenden bør gå mot en mer liberal bruk av perorale antidiabetika¹⁶. Svangerskapsutfallene er ikke signifikant forskjellige mellom gruppene, med noen få viktige unntak, som vi vil gå nærmere inn på nedenfor.

Neonatal hypoglykemi

Både glibenklamid og insulin øker insulinproduksjonen noe hos fosteret, og øker dermed faren for neonatal hypoglykemi. Ikke overraskende forekommer derfor hypoglykemi oftere ved glibenklamid- enn metforminbehandling, som kun øker insulinsensitiviteten. Små studier har rapportert hypoglykemi oftere ved glibenklamid^{42,36,37}, men forskjellene er ikke signifikante i store meta-analyser^{54,55}, den ene med 90% power og δ 5%. Hypoglykemi var hos majoriteten definert som $<2,2$ mmol/l. Forskjell i prevalens av alvorlig hypoglykemi ($<1,6$ mmol/l) er ikke rapportert i noen studier, unntagen MiG-studien der det forekommer signifikant sjeldnere i metformin- enn insulingruppen²⁴.

Fødselsvekt

Også for gjennomsnittlig fødselsvekt ses en beskjeden forskjell mellom barna av metforminbehandlede og glibenklamidbehandlede; litt høyere vekt ved glibenklamid, og litt lavere ved metformin. Sammenlignes glibenklamid og metformin i hver studie med korresponderende insulingrupper ses derimot ingen statistisk forskjell (WMD;56.11, 95% CI; -42.62 til 154.84)⁵⁵.

Utfall hos mor

De komplikasjonene som ses oppstår samlet sett hyppigere i insulingruppene, men forskjellene er ikke store, og skyldes sannsynligvis konfunderende faktorer⁵⁵. Små forskjeller i enkeltstudier er sannsynligvis forklart av små utvalg, for eksempel keisersnittraten i en finsk studie (n=100)⁵⁰.

Det nevnes at mange av studiene er fra USA og metformin er forholdsvis nylig blitt førstevalg der, mens man i Europa har lengre tradisjon for å bruke metformin. Dette gjenspeiles i at det fins flere studier på glibenklamid enn metformin.

En av de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene er heller ikke en publisert studie, men et leserbrev til redaktøren³⁷. Da den er inkludert i store oversiktsartikler og meta-analyser, og ble presentert på the American College of Obstetricians and Gynecologists, har vi gjort det samme.

C. TERAPEUTISK EFFEKT

Glykemisk kontroll

De fastende blodsukkernivåene er så vidt lavere ved insulinterapi, men forskjellen er ikke statistisk signifikant (OR 1.59: 95% CI 0,70 til 3.62), ^{55,16}. I den største RCT'en var faktisk blodsukkernivåene lavere med metformin²⁴. God glykemisk kontroll forebygger som tidligere nevnt uønskede svangerskapsutfall – at disse ikke ses hyppigere ved perorale antidiabetika tyder på at den glykemiske kontrollen er tilfredsstillende.

Behandlingsvikt

Med unntak av Langer et al 2000 på 4% ligger terapisiviktraten til glibenklamid mellom 16 og 21%, mens metforminsvikt forekommer langt hyppigere, i den største studien i nesten 50% av tilfellene^{18, 35,36,37,38,39,40,41,42,24}.

Det har vært argumentert for at kvinnene glibenklamid sviktet hos, hadde en ikke-oppdaget diabetes før svangerskapet^{38,41} og overvekt, markert hyperglykemi og tidlig diagnose predikerer mindre suksess av glibenklamid³⁴. MiG-studien fant at metforminsvikt var knyttet til vekt forut for svangerskapet, samt høyrisikopopulasjoner der studien ble utført.

To studier har sammenlignet de to direkte^{45,36} og fant at terapisivikt forekom omtrent dobbelt så hyppig med metformin som med glibenklamid. Dette skyldes sannsynligvis at glibenklamid direkte stimulerer insulinsekresjonen, mens metformin øker effekten av den insulin som sekreseres.

D. OPPSUMMERING

Selv om det i de studier det er rapportert ikke er vist signifikante forskjeller i perinatal mortalitet, er studiene alle for små til å fange opp utfall med lav insidens. I det hele tatt er insidensen av mortalitet så lav at det er vanskelig å tenke seg at en studie som ville vært stor nok til å vurdere dette med suffisient statistisk styrke er gjennomførbar.

Også Nicholson og kollegaer som konkluderte med at det ikke fantes konsistent bevis for forskjeller i effekt og sikkerhet av glibenklamid og insulin, kommenterte selv at grunnet studienes størrelse, kvalitet og inkonsekvente rapportering av enkelte variabler er den totale styrken på konklusjonen relativt svak⁴⁷.

En ny retrospektiv kohort fant hos de 2073 kvinner behandlet med glibenklamid økt risiko for å få barn med makrosomi og behov for innleggelse på nyfødttintensivavdeling sammenlignet med de 8609 kvinner behandlet med insulin⁴⁸. Konfidensintervallene var så vidt innenfor det signifikante, og aOR henholdsvis 1,29 og 1,03. Mange mener også at en økning i OR som er under 2, ikke kan tillegges for stor vekt i epidemiologiske studier. Studien hadde også metodiske svakheter, blant annet at analysen ikke er intention-to-treat, og at neonatal hypoglykemi og flere andre viktige utfall ikke er inkludert i studien grunnet manglende informasjon. Som observasjonsstudie er den mer utsatt for konfunderende bias, men den har med sitt store utvalg likevel satt spørsmålsteget ved sikkerheten av glibenklamid – et spørsmålsteget som bør adresseres med flere og større randomiserte kontrollerte studier.

Den første store RCT'en på glibenklamid vs insulin fant ingen signifikant forskjell i makrosomi og innleggelser på nyfødttintensivavdeling¹⁸. Denne er fra 2000, og var nytenkende og banebrytende da den kom, men skulle ha vært fulgt av flere store studier dersom man skulle kunne trekke noen ny konklusjon. Som man ser av utvalgsstørrelsen til RCT'ene som har kommet siden er de til dels så små at de knapt kan vektlegges i det hele tatt. Det er med andre ord behov for en ny stor RCT hva angår glibenklamid og insulin som kan adressere både de nylige funnene til Cheng og kollegaer, og få klarhet i glibenklamids passasje over placenta og de eventuelle effekter dette har. Både the American Diabetes Association (ADA) og American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) er tilbakeholdne med å anbefale perorale antidiabetika, og insulin er fortsatt førstevalg i påvente av mer dokumentasjon. NICE (Storbritannia), ADIPS (Australia Diabetes in Pregnancy Society), WHO og Den Internasjonale Diabetesføderasjonen støtter betinget bruk av perorale antidiabetika, men også de understreker behovet for videre forskning¹⁶. Vi finner at man ikke kan anbefale glibenklamid som et sikkert og effektivt alternativ til insulin, i påvente av flere store studier, som vi håper og tror vil underbygge vår hypotese om at glibenklamid er et trygt og effektivt alternativ.

Metformin skiller seg fra glibenklamid og insulin i sin effekt på mors vektprofil. Den gir mindre vektøstgang enn både glibenklamid og insulin, og med tanke på sammenhengen mellom overvekt og utvikling av, og utfallet av, svangerskapsdiabetes teller dette svært positivt i metformins favør. Sist, men ikke minst, er pasienter langt mer fornøyde med peroral behandling enn subkutane injeksjoner^{24,45}.

Flere av retningslinjene er ikke fornyet etter at MiG-studien kom ut i 2008, og gitt at de oppfølgingsstudier som nå følger i kjølvannet av MiG-studien ikke finner ukjente,

uønskede effekter av metformin, ser metformin ut som en lovende alternativ kandidat til insulin ved mild til moderat svangerskapsdiabetes.

Mange studier bruker mye plass på å diskutere terapiviktraten. Det synes for oss som at dette ikke burde brukes som et argument mot perorale antidiabetika, men heller et argument for å definere bedre for hvilke grupper perorale antidiabetika er gode alternativer. Liksom man prøver livsstilsintervensjon først og bytter til medikamenter ved behov, kan man også i disse gruppene prøve perorale antidiabetika først og ha insulin som et supplement ved behov. De mest alvorlige tilfellene av svangerskapsdiabetes – morbid overvekt, markert hyperglykemi og tidlig diagnose – synes best å håndteres med insulin. I milde til moderate tilfeller er perorale antidiabetika gode alternativer. Man har ikke sett økning av uønskede utfall i de gruppene som har måttet legge til insulin underveis. Uansett behandlingsform bør disse kvinnene følges tett.

E. UBESVARTE SPØRSMÅL

Metformin krysser placenta og det finnes foreløpig få studier på langtidseffekter insulinsensitiviseringen eventuelt kan ha på fosteret. Til nå har man studier på 18 mnd og 24 mnd gamle barn, der det ikke er observert effekter på vekst, motorisk eller sosial utvikling⁵⁶. MiG-TOFU har ikke konklusive resultater, men de foreløpige funnene er oppmuntrende, og man avventer spent fortsettelsen⁵⁷.

Man har også diskutert glibenklamids langtidseffekt på fosterets metabolisme, og eventuell sammenheng med senere overvektige barn. Forskningen på dette er fortsatt sparsom og da vi i oppgaven begrenset oss til utfallene knyttet til selve svangerskapet og tiden rundt dette, har vi ikke sett nærmere på dette.

På grunn av fravær av langtidsdata anbefaler NICE-guidelines at pasienter som behandles med perorale antidiabetika skal gi informert samtykke før behandling⁵⁸. For metformin gjelder dette fra før konsepsjon, mens for glibenklamid gjelder det kun i ammeperioden.

F. BEHANDLING AV SVANGERSKAPSDIABETES I ET GLOBALT PERSPEKTIV

Svangerskapsdiabetes øker drastisk over hele verden. Mens Vesten har råd til de økte kostnadene dette medfører, kan byrden dette medfører til slutt bli umulig å bære i land som Kina og India^{59,60}. I USA er gjennomsnittlig kostnad per måned tre ganger høyere for insulin enn for metformin³⁷. I tillegg til å være dyrt er insulin vanskeligere å bruke riktig og må lagres i kjøleskap. I ikke-vestlige land kan derfor peroral hypoglykemisk behandling, grunnet finansiell og praktisk nødvendighet, bli det eneste behandlingalternativet.

VI KONKLUSJON

Perorale antidiabetika er enklere å bruke, de er tre ganger billigere og pasienttilfredsheten er langt høyere enn ved bruk av insulin. Særlig i U-land, der man ser en bratt stigningskurve i prevalensen av livsstilssykdommer, uten tilsvarende stigning i ressurser, er pris, lagring og enklere tilførsel viktige argumenter for bruken av perorale antidiabetika i stedet for insulin.

For mild til moderat svangerskapsdiabetes synes metformin å være et trygt og effektivt alternativ til insulin, gitt at glykemisk kontroll følges tett og behandlingen suppleres med insulin ved behov. Også for kvinner som allerede står på metformin før svangerskapet, hovedsakelig aktuelt for kvinner med PCOS, synes det trygt å fortsette behandlingen. Da metformin først nylig ble førstevalg i USA er det foreløpig få studier på dette, og det er ønskelig med flere.

Flertallet av publiserte studier konkluderer også med at glibenklamid er effektivt og trygt, men vi ser behovet for en ny, stor, randomisert kontrollert studie før man eventuelt kan konkludere med at retningslinjene bør forandres.

Med tanke på at metformin og glibenklamid har forskjellige virkningsmekanismer og slik sett utfyller hverandre er det en spennende problemstilling for senere studier å se på om de eventuelt kan kombineres.

For øyeblikket pågår en revurdering av både norske og internasjonale retningslinjer i behandlingen av svangerskapsdiabetes (Helsedirektoratet og WHO). Vi ser frem til at disse kommer og til å se om de har nådd den samme konklusjonen som oss.

VII REFERANSELISTE:

- ¹ World Health Organization and Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999
- ² Pedersen J: Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinologica* 1954;16(4):330-42
- ³ Barker D, Simeoni U.: Offspring of diabetic pregnancy: long-term outcomes. *Seminar in Fetal and Neonatal Medicine*;2009;14:119-124.
- ⁴ Summary statement of the DPSG-NA organizing committee. *The J of Mat-Fet and Neonat Med.*;2010;23(3):239..
- ⁵ Rowan JA et al.: Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial. *Diabetes Care*. 2010;33(1):9-16
- ⁶ Kåre Birkeland et al: *Endokrine sykdommer, Norsk Legemiddelhåndbok*. ISBN 978-82-90732-10-8, Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok. Oslo, 2010, 129-165.
- ⁷ Rubin P: Drug treatment during pregnancy. *BMJ*;1998;317:1503-6
- ⁸ Dagny Sandnes, Thoralf Christoffersen, Babil Stray-Pedersen: *Graviditet og legemidler, i Norsk Legemiddelhåndbok*, ISBN 978-82-90732-10-8, Foreningen for utgivelse av Norsk Legemiddelhåndbok. Oslo, 2010, 1669-1721.
- ⁹ Butters L et al.: Awareness among pregnant women of the effect on the fetus of commonly used drugs. *Midwifery* 1990;6:146-54
- ¹⁰ Placental development and physiology, Victoria Roberts, Leslie Myatt, www.uptodate.com, 01.08.12.
- ¹¹ Hemauer SJ et al.: Role of human placental apical membrane transporters in the efflux of glyburide, rosiglitazone, and metformin. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(4):383-7
- ¹² Christof Schaefer, Paul Peters and Richard k Miller: *Diabetes mellitus in Pregnancy, Drugs during pregnancy and lactation: Treatment options and risk assessment*. ISBN 978-0-444-52072-2, Elsevier, California USA, 2.utgave, 2007, s.397-403.
- ¹³ Medical management and follow-up of gestational diabetes, Donald R Coustan, Lois Jovanovic, www.uptodate.com, 12.08.12.
- ¹⁴ Nasjonale faglige retningslinjer. Diabetes – diagnostikk, forebygging og behandling. Oslo: Helsedirektoratet, 2009
- ¹⁵ Major CA.: *Diabetes Mellitus and Pregnancy, in medical therapy in pregnancy*. ISBN 0-8385-7677-x, Appleton and Lange, Stamford Connecticut, 3.utg. 1998
- ¹⁶ Maymone AC. et al.: Oral hypoglycemic agents for gestational diabetes mellitus? *Expert Opin. Drug Saf.* 2011;10(2):227-238
- ¹⁷ Elliot BD et al: Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(3):653-60
- ¹⁸ Langer O et al.: A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000; 343(16):1134-8
- ¹⁹ Kraemer J et al: Perfusion studies of glyburide transfer across the human placenta: Implications for fetal safety. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:270-4.
- ²⁰ Gedeon C et al: Designing pregnancy centered medications: Drugs which do not cross the human placenta. *Placenta* 2006;27(8):861-8.
- ²¹ Vanky E et al: Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrom. *Fertil Steril* 2005;83(5):1575-8.
- ²² Elliott BD et al: Human placental glucose uptake and transport are not altered by the oral antihypoglycemic agent metformin. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(3):527-30.
- ²³ Gutzin SJ et al: The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol* 2003;10(4):179-83.
- ²⁴ Rowan JA et al.: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(19):2003-15
- ²⁵ Jacobsen G: *Analytisk epidemiologi – Pasient-kontroll og kohortstudier*. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122:2636-40
- ²⁶ Bolton S et al: Continuation of Metformin in the first trimester of women with PCOS is not associated with perinatal morbidity. *Eur J Pediatr* 2009;168(2):203-6.
- ²⁷ Kovo M et al: Neonatal outcome in PCOS patients treated with metformin during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(7):415-19

- ²⁸ Gilbert C et al.:Pregnancy outcome after first trimester exposure to metformin; a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006;86:658-63
- ²⁹ Glueck CJ et al: Pregnancy outcomes among women with PCOS treated with metformin. *Hum Reprod* 2002;83:1575-78
- ³⁰ Glueck CJ et al: Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrom appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75(1):46-52.
- ³¹ Glueck CJ et al: Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrom. *Fertil Steril* 2002;77(3):520-5.
- ³² Glueck CJ et al: Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patiens with polycystic ovary syndrom. *Fertil Steril* 2008;89(3):625-34.
- ³³ Vanky E et al: Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrom: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2010;95(12):448-55.
- ³⁴ Langer O et al.: Insulin and glyburide therapy, dosage, severity level of GD and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(1):134-9
- ³⁵ Bertini AM et al.: Perinatal outcomes and the use of OHA. *J Perinat med.* 2005;33(6):519-23
- ³⁶ Silva JC et al.: Glibenclamide in the treatment for gestational diabetes mellitus in a comparative study to insulin. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:541-6
- ³⁷ Ogunyemi D et al.: Comparison of glyburide versus insulin in management of gestational diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13:427-8.
- ³⁸ Chmait R et al: Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus
- ³⁹ Conway DL et al: Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:51-5
- ⁴⁰ Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(5):1438-9
- ⁴¹ Kahn BF et al: Predictors of glyburide failure in the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1303-9
- ⁴² Ramos GA et al: Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetics with markedly elevated oral glucose challenge test and fasting hyperglycemia. *J Perinatol* 2007;27(5):262-7
- ⁴³ Anjalakshi et al.: A prospective study comparing insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Jun;76(3):474-5
- ⁴⁴ Jacobson GF et al.: Comparison of Glyburide and insulin for the management of GD in a large managed care organization
- ⁴⁵ Moore LE et al.: Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison. *J Reprod Med* 2007;52:1011-5
- ⁴⁶ Yogev Y et al: Undiagnosed asymptomatic hypoglycemia: diet, insulin and glyburide for gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:88-93.
- ⁴⁷ Nicholson W et al.: Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2009;113:193-205
- ⁴⁸ Cheng YW et al: Treatment of gestational diabetes mellitus: glyburide compared to subcutaneous insulin therapy and associated perinatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(4): 379–384
- ⁴⁹ Rochon M et al: Glyburide for the management of GD: risk factors predictive of failure and associated pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1090-4
- ⁵⁰ Ijäs H et al.: Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study. *BJOG* 2011;118(7):880-5.
- ⁵¹ Balani J et al: Pregnancy outcomes in women with GD treated with metformin or insulin: a case-control study. *Diabet Med* 2009; 26:798-802.
- ⁵² Tertti K et al: Comparison of metformin and insulin in the treatment of GD: a retrospective case-control study. *Rev Diabet Stud* 2008;258:2003-15.
- ⁵³ Goh JEL et al: Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabet Med* 2011;28:1082-87.
- ⁵⁴ Moretti ME et al.: Safety of glyburide for gestational diabetes: a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Ann Pharmacother* 2008;42(4):483-90).
- ⁵⁵ Dhulkotia JS et al: Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Nov;203(5):457.e1-9

- ⁵⁶ Glueck CJ et al.: Height, weight and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with PCOS who conceived on and continued Metformin through pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:1323-30
- ⁵⁷ Rowan J.A. et al.: Metformin in gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU). *Diabetes care* 2011;34:2279-2284,
- ⁵⁸ National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in Pregnancy. NICE Guideline 63, 2008: <http://publications.nice.org.uk/diabetes-in-pregnancy-cg63/guidance#gestational-diabetes>), 23.08.2012.
- ⁵⁹ Ma RC et al: Pregnancy and diabetes scenario around the world: China. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104(Suppl 1):42-5
- ⁶⁰ Seshiah V et al: Pregnancy and diabetes scenario around the world: India. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104(Suppl 1):35-8

Vedlegg 1

TABELL 2	Diagnose	Glykemisk kontroll	Neonatal hypoglykemi	Administrasjon
Langer et al	1.1t-50g-OGTT 2.100g OGTT hvis pkt.1 >7,3mmol/l 3. f-BS > 5,3mmol/l eller 2t-OGTT>6,7 - ≥ 2abn.svar = SVANGERSKAPSDIABETES	f-BS < 90 mg/dL 2t-PPG < 120 mg/dL.	BS < 2,2 mmol/l	Maksdose 20mg/d
Bertini et al	f-BS > 5mmol/l 2t-75g-OGTT>7,8		BS < 2,2mmol/l	Maksdose 20mg/d
Anjalakshi et al	(WHO-kriterier) 2t-PPG>7,8mmol/l	2t-PPG<6,7mmol/l		
Moore et al	1.1t-50g-OGTT 2.3t-OGTT hvis pkt.1 >7,8mmol/l 3. f-BS > 5,9mmol/l eller 1,2,3t-OGTT>hhv.10.1,9.2 eller 8.1mmol/l ≥ 2abn.svar = SVANGERSKAPSDIABETES	f-BS < 5mmol/l 2t-PPG<6,7mmol/l	BS < 2,2mmol/l	Startdose 500mgx2, økt inntil glykemisk kontroll. Maksdose 1000mg x 2.
Silva et al	Iflg. kriterier til Ministério da Saúde. Medikamentindikasjon: f-BS>5mmol/l eller 1t-PPG>5,6mmol/l etter 1ukes diett.	f-BS < 5mmol/l		Maksdose 20mg/d
Ogunyemi et al				
Rowan et al	Iflg. ADIPS' kriterier Medikamentindikasjon: 2t-PPG>6,7mmol/l etter livsstilsintervensjon.	f-BS < 5,5mmol/l 2t-PPG<7mmol/l	≥ to verdier < 2,6mmol/l Alvorlig: < 1,6mmol/l	Startdose 500mg x1-2 økt over 1-2uker til glykemisk kontroll. Maksdose 2500mg/d.
Ijäs	Risikofaktorbasert screening 2t-75g-OGTT f-BS>5,3mmol/l eller 2t-OGTT>9,6mmol/l	f-BS < 5,3mmol/l 1,5tPPG<6,7mmol/l		1.uke: 750mg x1 2.uke: 750mgx2 3.uke: 750mgx3 (maksdose)