

# Zwangerschaps- diabetes: glyburide, metformine of insuline?

Jean-François Vanderijst, Dienst algemene interne geneeskunde,  
Afdeling diabetische endocrinologie, Clinique Saint-Pierre, Ottignies

## Samenvatting van de uiteenzetting

Zwangerschapsdiabetes is een glucose-intolerantie van wisselende ernst die voor het eerst wordt gediagnosticeerd tijdens de zwangerschap. Het is niet belangrijk hoe lang de diabetes al bestaat of hoe de ziekte evolueert in het postpartum.

Deze definitie is duidelijk en wordt door iedereen aanvaard. Maar verder blijft zwangerschapsdiabetes een controversieel onderwerp in de verloskunde. Er zijn onduidelikheden over de manier van opsporen, over de diagnostische criteria, over de criteria voor farmacologische interventie en zelfs over de werkzaamheid van de diagnose en de behandeling.

De nog lopende HAPO-studie (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*) zou licht moeten werpen op deze verschillende controversiële punten. Deze studie zou het mogelijk moeten maken om de diagnostische criteria van

zwangerschapsdiabetes te definiëren vanuit de relatie tussen de glykemie van de moeder en complicaties bij moeder en foetus. Deze uitgebreide multicentrische internationale studie omvat 25.000 vrouwen uit 16 centra in 10 landen. Een orale glucosetolerantietest (75 gram glucose) wordt gedaan tussen 24 en 32 weken zwangerschap en de glykemiebepaling wordt uitgevoerd door een centraal laboratorium. De behandelende arts wordt enkel op de hoogte gebracht van het resultaat als de nuchtere glykemie hoger is dan 105mg/dl of als de glykemie na 120 minuten hoger is dan 200mg/dl. De volgende punten worden geëvalueerd: keizersnede, schouderdystocie, macrosomie, foetaal hyperinsulinisme, neonatale hypoglykemie, polycytemie, hyperbilirubinemie en respiratoire distress.

Tot voor kort was de behandeling van zwangerschapsdiabetes helemaal niet zo controversieel. Richtlijnen raadden het gebruik van humane insuline aan als maatregelen met betrekking tot de voeding en de levensstijl faalden.

Insulinetherapie is inderdaad een efficiënte aanpak van zwangerschapsdiabetes, maar het is een dure, onpraktische en invasieve behandeling.

In oktober 2002 werd een studie gepubliceerd die de werkzaamheid van glyburide en insuline vergelijkt bij de behandeling van zwangerschapsdiabetes. Glyburide is een glykemieverlagend sulfamide van de tweede generatie dat (bijna) niet door placentabarière dringt. Deze studie heeft aangetoond dat glyburide een werkzaam alternatief is voor insulinetherapie bij de aanpak van zwangerschapsdiabetes. Deze orale behandeling is bovendien veel praktischer en minder duur.

Zwangerschap zorgt voor een insuline-resistentie die bij bepaalde vrouwen aanleiding geeft tot zwangerschapsdiabetes. Eén van de werkingsmechanismen van metformine is dat het de insulinegevoeligheid verbetert. Het zou dus een logische want fysiopathologische keuze zijn voor de behandeling van zwangerschapsdiabetes.

Gegevens over het gebruik van metformine tijdens de zwangerschap komen vooral uit de opvolging van zwangerschappen bij vrouwen die lijden aan het polycysteus-ovariumsyndroom. Zij worden met metformine behandeld om hun vruchtbaarheid te verbeteren. Recente studies hebben aangetoond dat metformine het aantal abortussen vermindert – zonder invloed op de morbiditeit of mortaliteit – bij vrouwen die dit geneesmiddel innamen tijdens het eerste trimester van hun zwangerschap. Metformine verlaagt ook de kans op zwangerschapsdiabetes bij vrouwen die het geneesmiddel innemen tijdens de zwangerschap en heeft geen negatieve invloed op de postnatale ontwikkeling. Een grote gecontroleerde gerandomiseerde prospectieve studie die momenteel loopt in Australië, vergelijkt insuline en metformine bij de behandeling van zwangerschapsdiabetes. Uit deze studie zou de

veiligheid en de werkzaamheid van dit geneesmiddel moeten blijken.

Sinds enkele jaren beschikken we ook over insuline-analogen. Het gaat om gemanipuleerde insulines met specifieke farmacokinetische profielen die verschillen van humane insulines. Er zijn ultrasnelle analogen (insuline lispro en insuline aspart) en analogen met lange werkingsduur (insuline glargine en insuline detemir). Het gebruik van ultrasnelle analogen zou interessant kunnen zijn tijdens de zwangerschap, ook bij zwangerschapsdiabetes. Het zorgt immers voor een betere controle van de postprandiale glykemie. Maar momenteel zijn er nog onvoldoende gegevens over de gebruiksveiligheid van insuline-analogen tijdens de zwangerschap om uitgebreid gebruik te promoten. In speciale situaties, na grondige voorlichting van de patiënte, kan het gebruik van een ultrasnelle analoog overwogen worden. Momenteel zijn de literatuurgegevens het volledigst voor insuline lispro.

Tot besluit kunnen we zeggen dat de huidige richtlijnen nog het gebruik van humane insuline aanbevelen als farmacologische behandeling van zwangerschapsdiabetes. Maar recent gepubliceerde en nog lopende studies zouden ook de plaats van metformine en/of insuline-analogen kunnen preciseren.

#### Referenties

- Ahlbach S, Usadel KH, Badenhop K. [Two consecutive pregnancies in a type 1 diabetic under treatment with insulin Lispro] *Med Klin (Munich)*. 2003 Apr 25;98(5):245-7. German.
- American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S88-90. No abstract available.
- Barbieri RL. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2003 Apr;101(4):785-93. Review.
- Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2001 Aug;265(3):124-7.
- Bhattacharyya A, Brown S, Hughes S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *QJM*. 2001 May;94(5):255-60.
- Bhattacharyya A, Vice PA. Insulin lispro, pregnancy, and retinopathy. *Diabetes Care*. 1999 Dec;22(12):2101-4. No abstract available.
- Boskovic R, Feig DS, Derewany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care*. 2003 May;26(5):1390-4.
- Buchbinder A, Miodovnik M, Khoury J, Sibai BM. Is the use of insulin lispro safe in pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002 Apr;11(4):232-7. Review.
- Coetzee EJ, Jackson WP. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 1985-86 Feb;1(5):281-7.

- Coetzee EJ, Jackson WP. Oral hypoglycaemics in the first trimester and fetal outcome. *S Afr Med J*. 1984 Apr 21;65(16):635-7.
- Coetzee EJ, Jackson WP. Metformin in management of pregnant insulin-independent diabetics. *Diabetologia*. 1979 Apr;16(4):241-5.
- Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004 Jan;15(1):51-5.
- Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003 Jan;79(1):1-13. Review.
- Cypryk K, Sobczak M, Pertynska-Marczewska M, Zawodniak-Szalapska M, Szymczak W, Wilczynski J, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med Sci Monit*. 2004 Feb;10(2):PI29-32.
- Devlin JT, Hothersall L, Wilks JL. Use of insulin glargine during pregnancy in a type 1 diabetic woman. *Diabetes Care*. 2002 Jun;25(6):1095-6. No abstract available.
- Diamond T, Kormas N. Possible adverse fetal effect of insulin lispro. *N Engl J Med*. 1997 Oct 2;337(14):1009; author reply 1010. No abstract available.
- Dornhorst A. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001 May;Suppl 3:12-4. No abstract available.
- Edwards A. Insulin lispro and retinopathy in pregnancy. *Diabetes Care*. 1999 Oct;22(10):1750-1. No abstract available.
- Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Oct;165(4 Pt 1):807-12.
- Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Pridoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Sep;171(3):653-60.
- Garcia-Bournissen F, Feig DS, Koren G. Maternal-fetal transport of hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):303-13. Review.
- Garg SK, Frias JP, Anil S, Gottlieb PA, MacKenzie T, Jackson WE. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract*. 2003 May-Jun;9(3):187-93.
- Glueck CJ, Goldenberg N, Prankoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. 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 throughout pregnancy. *Hum Reprod*. 2004 Apr 29 [Epub ahead of print].
- Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P. The contentious nature of gestational diabetes: diet, insulin, glyburide and metformin. *Expert Opin Pharmacother*. 2002 Nov;3(11):1557-68. Review.
- Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P. Metformin and gestational diabetes. *Curr Diab Rep*. 2003 Aug;3(4):303-12. Review.
- Glueck CJ, Goldenberg N, Streicher P, Wang P. The contentious nature of gestational diabetes: diet, insulin, glyburide and metformin. *Expert Opin Pharmacother*. 2002 Nov;3(11):1557-68. Review.
- Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod*. 2004 Mar;19(3):510-21. Epub 2004 Jan 29.
- Glueck CJ, Streicher P, Wang P. Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2002 Aug;3(8):1177-89.
- Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*. 2002 Nov;17(11):2858-64.
- Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002 Mar;77(3):520-5.
- Goetzl L, Wilkins I. Glyburide compared to insulin for the treatment of gestational diabetes mellitus: a cost analysis. *J Perinatol*. 2002 Jul-Aug;22(5):403-6.
- Greene MF. Oral hypoglycemic drugs for gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19;343(16):1178-9. No abstract available.
- Guido M, Romualdi D, Belosi C, Selvaggi L, Lanzone A. Longitudinal metabolic observation of metformin effects during pregnancy in hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome: a case report. *J Endocrinol Invest*. 2004 Jan;27(1):70-5.
- Gutzin SJ, Kozar E, Magee LA, Feig DS, Koren G. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. *Can J Clin Pharmacol*. 2003 Winter;10(4):179-83.
- Haas DA, Carr BR, Attia GR. Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003 Mar;79(3):469-81. Review.
- Hague WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J. Contraindications to use of metformin. Metformin may be useful in gestational diabetes. *BMJ*. 2003 Apr 5;326(7392):762; author reply 762. No abstract available.

- 37 Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2003 May 31;361(9372):1894-901. Review.
- 38 Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002 Apr;77(4):669-73.
- 39 Hellmuth E, Damm P, Molsted-Pedersen L. Oral hypoglycaemic agents in 118 diabetic pregnancies. *Diabet Med*. 2000 Jul;17(7):507-11.
- 40 Hofmann T, Horstmann G, Stammberger I. Evaluation of the reproductive toxicity and embryotoxicity of insulin glargine (LANTUS) in rats and rabbits. *Int J Toxicol*. 2002 May-Jun;21(3):181-9.
- 41 Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Use of insulin glargine during embryogenesis in a pregnant woman with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2003 Sep;20(9):779-80. No abstract available.
- 42 Jakubowicz DJ, Luorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):524-9.
- 43 Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ 3rd. Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1422-7.
- 44 Kitzmiller JL. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Sep;185(3):774-5. No abstract available.
- 45 Kjøtrod SB, Von Düring V, Carlsen SM. Metformin treatment before IVF/ICSI in women with polycystic ovary syndrome; a prospective, randomized, double blind study. *Hum Reprod*. 2004 Apr 29 [Epub ahead of print]
- 46 Koren G. Glyburide and fetal safety; transplacental pharmacokinetic considerations. *Reprod Toxicol*. 2001 May-Jun;15(3):227-9. Review.
- 47 Koren G. The use of glyburide in gestational diabetes—an ideal example of “bench to bedside”. *Pediatr Res*. 2001 Jun;49(6):734. No abstract available.
- 48 Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000 Oct 19;343(16):1134-8.
- 49 Langer O. Oral hypoglycemic agents and the pregnant diabetic: “from bench to bedside”. *Semin Perinatol*. 2002 Jun;26(3):215-24. Review.
- 50 Langer O. Oral hypoglycemic agents in pregnancy: their time has come. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002 Dec;12(6):376-83. Review.
- 51 Langer O. When diet fails: insulin and oral hypoglycemic agents as alternatives for the management of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002 Apr;11(4):218-25. Review.
- 52 Langer O. Oral hypoglycemic agents and the pregnant diabetic: “from bench to bedside”. *Semin Perinatol*. 2002 Jun;26(3):215-24. Review.
- 53 Langer O. Maternal glycemic criteria for insulin therapy in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B91-8. Review.
- 54 Lim JM, Tayob Y, O'Brien PM, Shaw RW. A comparison between the pregnancy outcome of women with gestation diabetes treated with glibenclamide and those treated with insulin. *Med J Malaysia*. 1997 Dec;52(4):377-81.
- 55 Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Oct 25;327(7421):951-3. Review.
- 56 Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD003053. Review.
- 57 Loukovaara S, Immonen I, Teramo KA, Kaaja R. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetic women treated with insulin lispro. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1193-8.
- 58 Masson EA, Patmore JE, Brash PD, Baxter M, Caldwell G, Gallen IW, Price PA, Vice PA, Walker JD, Lindow SW. Pregnancy outcome in Type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diabet Med*. 2003 Jan;20(1):46-50.
- 59 McCarthy EA, Walker SP, McLachlan K, Boyle J, Permezel M. Metformin in obstetric and gynecologic practice: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2004 Feb;59(2):118-27.
- 60 Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Bartoli E, Parretti E, La Torre P, Scarselli G, Mello G. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Nov 10;111(1):19-24.
- 61 Merlob P, Levitt O, Stahl B. Oral antihyperglycemic agents during pregnancy and lactation: a review. *Paediatr Drugs*. 2002;4(11):755-60. Review.
- 62 Nardo LG, Rai R. Metformin therapy in the management of polycystic ovary syndrome: endocrine, metabolic and reproductive effects. *Gynecol Endocrinol*. 2001 Oct;15(5):373-80. Review.
- 63 Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Luorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):209-15. Review.
- 64 Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. 4: Polycystic ovary syndrome. *Med J Aust*. 2004 Feb 2;180(3):132-7. Review.
- 65 Norman RJ, Wang JX, Hague W. Should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004 Jun;16(3):245-250.
- 66 O Idama S W Lindow Mandy French E A Masson T. Preliminary experience with the use of insulin lispro in pregnant diabetic women. *J Obstet Gynaecol*. 2001;21(4):350-351.
- 67 Persson B, Swahn ML, Hjertberg R, Hanson U, Nord E, Nordlander E, Hansson LO. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002 Nov;58(2):115-21.
- 68 Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26(1):183-6.
- 69 Sahin Y, Yirmibes U, Kelestimur F, Aygen E. The effects of metformin on insulin resistance, clomiphene-induced ovulation and pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Apr 15;113(2):214-20.
- 70 Scherbaum WA, Lankisch MR, Pawlowski B, Somville T. Insulin Lispro in pregnancy—retrospective analysis of 33 cases and matched controls. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2002 Jan;110(1):6-9.
- 71 Simmons D, Walters BN, Rowan JA, McIntyre HD. Metformin therapy and diabetes in pregnancy. *Med J Aust*. 2004 May 3;180(9):462-4.
- 72 Simmons D. The utility and efficacy of the new insulins in the management of diabetes and pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2002 Aug;2(4):331-6. Review.
- 73 Slocum JM, Sosa ME. Use of antidiabetes agents in pregnancy: current practice and controversy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2002 Sep;16(2):40-53; quiz 2 p following 84. Review.
- 74 Tamas G, Kerenyi Z. Current controversies in the mechanisms and treatment of gestational diabetes. *Curr Diab Rep*. 2002 Aug;2(4):337-46. Review.
- 75 Vaidyanathan B, Menon PS. Insulin analogues and management of diabetes mellitus. *Indian J Pediatr*. 2000 Jun;67(6):435-41. Review.