

CONTROVERSES

Diabète gestationnel et anti-diabétiques oraux

« Yes or No »

Pr Anne VAMBERGUE

CHRU Lille, FRANCE



Université Lille 2
Droit et Santé



INTRODUCTION

- Insulinothérapie reste le traitement de référence du DG après les mesures hygiéno-diététiques.
- Coût.
- Modalités d'administration.
- Plusieurs études randomisées ont montré que les ADO étaient aussi efficaces que l'insuline

en ce qui concerne le contrôle de l'hyperglycémie,

avec une morbidité materno-foetale identique,

pour le glyburide et la metformine.

YES

Sulfamides et diabète gestationnel

Référence	Etude	Contrôle glycémique	LGA
Langer, 2000	Randomisée, contrôlée	82 vs 88%	12 vs 13%
Lim, 1997	Prospective observationnelle	NS	NS
Conway, 2004	Prospective observationnelle	84%	NA
Kremer, 2004	Prospective observationnelle	81%	19%
Chmait, 2001	Prospective observationnelle	82%	7%
Gibson, 2002	Prospective observationnelle	82%	NS
Fines, 2003	Rétrospective, cas contrôle	NA	8 vs 25%
Velasquez, 2003	Case report	82%	16 vs 29%

Glyburide et diabète gestationnel

- Alternative à l'insulinothérapie avec taux d'échec autour de 20%
- Echec si avant <30 SA ou avec glycémie à jeun >1,10 g/l
- Moyenne glycémique plus basses que sous insulinothérapie avec un meilleur contrôle glycémique et moins d'épisodes hypoglycémiques
- Effets sur macrosomie, LGA et morbidité néonatale à clarifier

Sulfamides et diabète gestationnel

- Insulinothérapie dans 20 %
- Etudes avec des effectifs insuffisants pour conclure
- NIH Pharmacology Network: transfert transplacentaire du glyburide
- Etude de suivi: Pas d'augmentation significative de l'adiposité néonatale alors que poids de naissance et LGA significativement augmenté dans le groupe glyburide.
- Impact sur la cellule Bêta maternel ?

Glyburide in Women With Mild Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial.

Casey BM¹, Duryea EL, Abbassi-Ghanavati M, Tudela CM, Shivvers SA, McIntire DD, Leveno KJ.

Table 2. Demographic Characteristics of Women With Mild Gestational Diabetes Treated With Glyburide Compared With Placebo

Characteristic	Glyburide (n=189)	Placebo (n=186)	P
Age (y)	31.3±6	31.2±6	.9
Race			.7
Hispanic	177 (93)	173 (93)	
White	6 (3)	7 (3)	
Black	3 (2)	1 (1)	
Other	3 (2)	5 (3)	
Multiparous	151 (80)	155 (83)	.4
Prepregnancy BMI (kg/m ²)	29.0±4.8	28.9±5.3	.8
Gestational age at enrollment (wk)	26±2	26±1	.8
50-g glucose screen result (mg/dL)	174±22	172±23	.5
100-g GTT values (mg/dL)			
Fasting	88±9	89±11	.6
1 h	205±23	201±21	.1
2 h	186±23	185±21	.8
3 h	140±30	140±30	1.0

BMI, body mass index; GTT, glucose tolerance test.
Data are mean±standard deviation or n (%) unless otherwise specified.

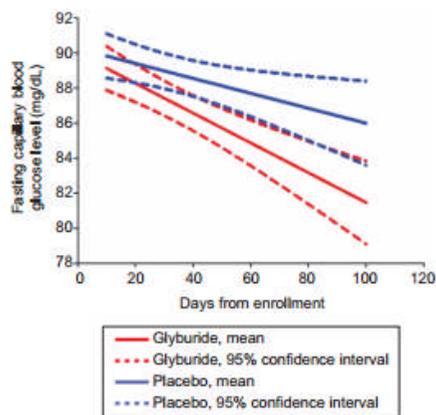


Fig. 2. Mean (95% confidence interval) fasting capillary blood glucose level according to days from enrollment in women treated with glyburide compared with those treated with placebo. The difference between mean fasting glucose levels among study groups is considered significant ($P=.07$).

Table 4. Neonatal Outcomes in Women Treated With Glyburide Compared With Placebo

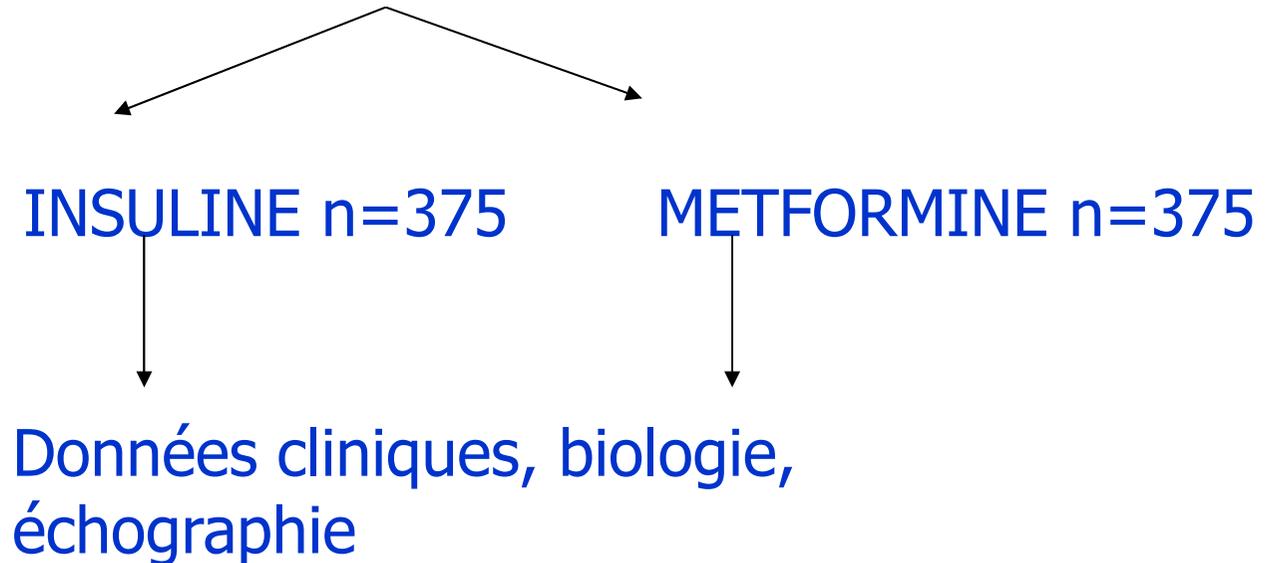
Outcome	Glyburide (n=189)	Placebo (n=186)	P
Birth weight (g)	3,322±481	3,355±521	.5
SGA*	18 (10)	16 (9)	.8
LGA*	20 (11)	22 (12)	.7
Birth weight 4,000 g or greater	13 (7)	18 (10)	.3
Fractured clavicle	3 (2)	4 (2)	.7
Erb's palsy	0	1 (1)	.5
Intensive care admission	13 (6)	11 (5)	.7
Umbilical artery blood pH 7.0 or less	1 (1)	0	1.0
Hyperbilirubinemia	6 (3)	3 (2)	.5
Hypoglycemia	4 (2)	2 (1)	.7
Stillbirth	1 (5/1,000)	2 (11/1,000)	.6
Neonatal death	0	0	

SGA, small for gestational age; LGA, large for gestational age.
Data are mean±standard deviation or n (%) unless otherwise specified.

* SGA defined as birth weight less than the 10th percentile for age; LGA defined as birth weight greater than the 90th percentile.

MiG (Metformin in Gestational diabetes) Méthodologie

Recrutement (n=750)



Objectifs: Glycémie à jeun <100 mg/dl
Glycémie 2 h PP < 126 mg/dl

Rowan J et al., NEJM, 2008: 358:2003

MiG (Metformin in Gestational diabetes) Hypothèse

- Metformine versus Insuline
 - Devenir périnatal identique
 - Amélioration de l'insulinosensibilité chez la mère et le fœtus
 - Peut être associé avec une bonne acceptabilité

Rowan J et al., NEJM, 2008: 358:2003

Metformine et diabète gestationnel

- Morbidité néonatale identique dans les 2 bras sauf:
 - Moins d'hypoglycémie sévère dans le bras metformine (3,3 % vs 8,1%, $p=0,008$)
 - Taux de prématurité plus important dans le bras metformine (12,1 % vs 7,6%, $p=0,04$).
- Pas de différence en terme de:
 - Paramètres anthropométriques à la naissance
 - Contrôle glycémique
 - Complications hypertensives maternelles
 - Tolérance glucidique en post partum

Rowan J et al., NEJM, 2008: 358:2003

Metformine et diabète gestationnel

- 46,3 % des patientes dans le bras metformine ont eu une insulinothérapie:
 - Plus fréquemment si BMI élevé
 - Plus fréquemment si glycémie élevée.
- Adhésion plus facile des patientes au traitement oral comparativement à l'insulinothérapie
- La metformine traverse le placenta
- Résultats préliminaires chez l'enfant à 2 ans:
 - Pas de différence en terme de paramètres métaboliques

Rowan J et al., NEJM, 2008: 358:2003

NO

No

- Des méta-analyses ont comparé l'efficacité des ADO avec l'insuline en ce qui concerne l'équilibre métabolique

Zeng YC et al. Adv Med Sci. 2014;59(1):95–101

Su DF, Wang XY. Diabetes Res Clin Pr. 2014;104(3):353–357

- Néanmoins, les données restent non concluantes dû au manque de niveau de preuve dans les études randomisées.

Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis

Juan Gui, Qing Liu, Ling Feng*

Meta-analyses de 5 études randomisées: 1270 patients

Resultats:

- Gain de poids moyen plus bas dans le groupe metformine ($p=0.003$)
- Incidence d'HTA gravidique moindre dans le groupe metformine ($p=0.02$)
- Pas de réduction significative du taux de prééclampsie.

MAIS :

- Age gestationnel à l'accouchement plus bas dans le groupe metformine ($p=0.02$)
- Incidence d'accouchement prématuré plus important dans le groupe metformine ($p=0.01$, OR=1.74, 95%CI [1.13-2.68])
- Nécessité d'une insulinothérapie associée à la metformine: 46.3%

Conclusions:

- Metformine est comparable à l'insuline pour le contrôle glycémique.
- Effet à préciser sur le déclenchement du travail dans le DG

Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis

 OPEN ACCESS

BMJ 2015;350:h102 doi: 10.1136/bmj.h102 (Published 21 January 2015)

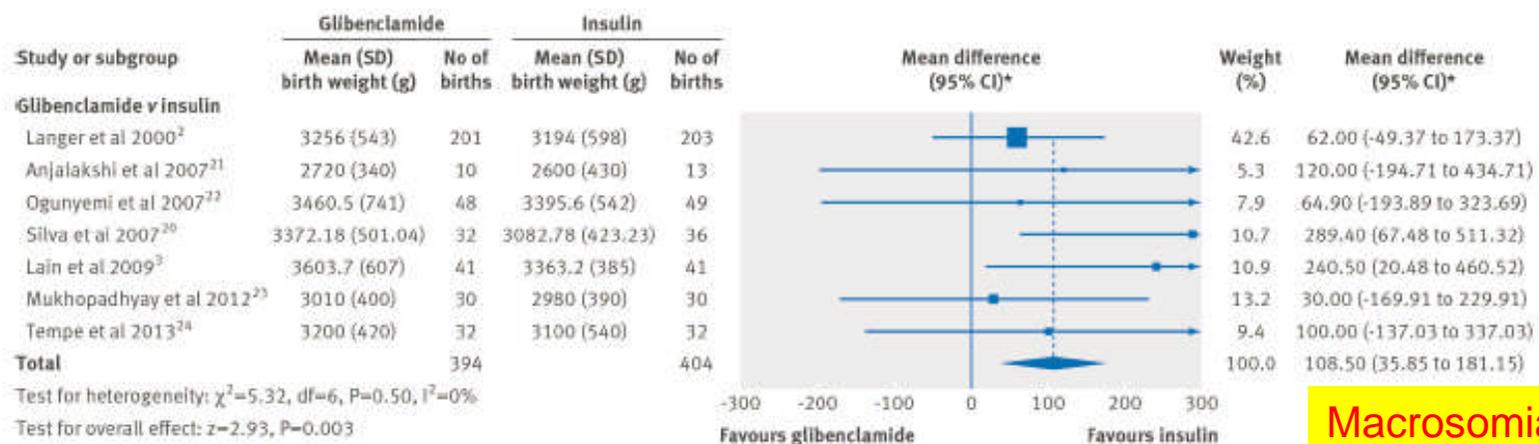
Montserrat Balsells *registrar in endocrinology and nutrition*¹, Apolonia García-Patterson *registrar in endocrinology and nutrition*², Ivan Solà *associate researcher*³⁴⁵, Marta Roqué *associate researcher*³⁴⁵, Ignasi Gich *associate researcher*⁵⁶⁷, Rosa Corcoy *assistant professor in endocrinology and nutrition*²⁸⁹

15 ARTICLES ET 2509 SUJETS

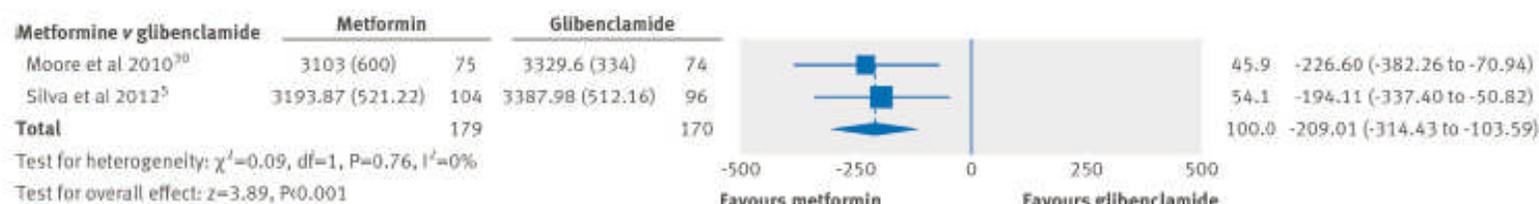
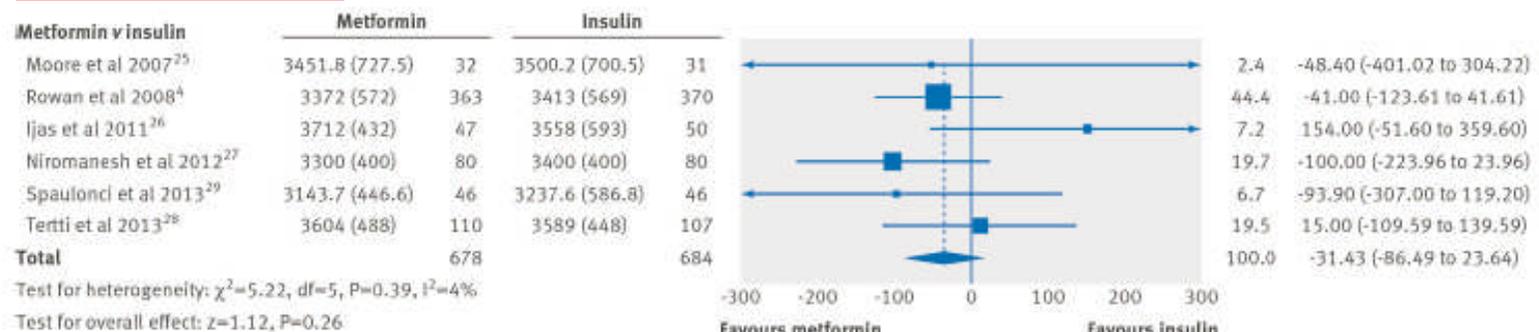
- Etudes randomisées
- DG nécessitant un traitement
- Information sur un ou plusieurs outcomes

Forest plots of birth weight in the meta-analysis comparing glibenclamide and metformin with insulin or with each other in women with GDM

BMJ 2015;350:h102 doi: 10.1136/bmj.h102 (Published 21 January 2015)



Macrosumia: X2

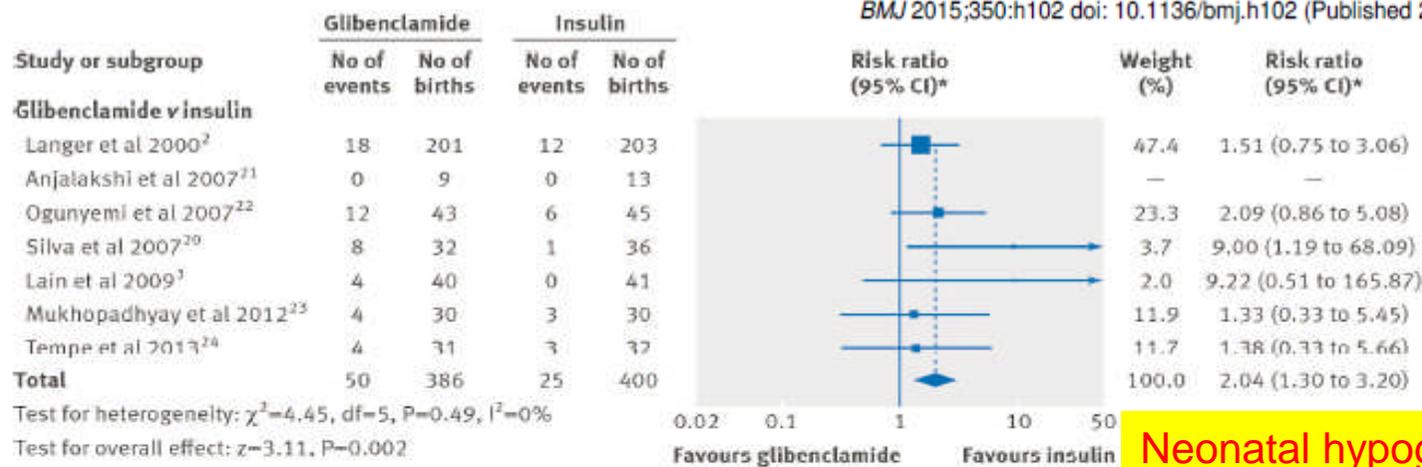


Glibenclamide versus insulin:
 birthweight: mean difference 109g 95%CI [35.9-181]
 Macrosumia: RR=2.62 (1.35-5.08)

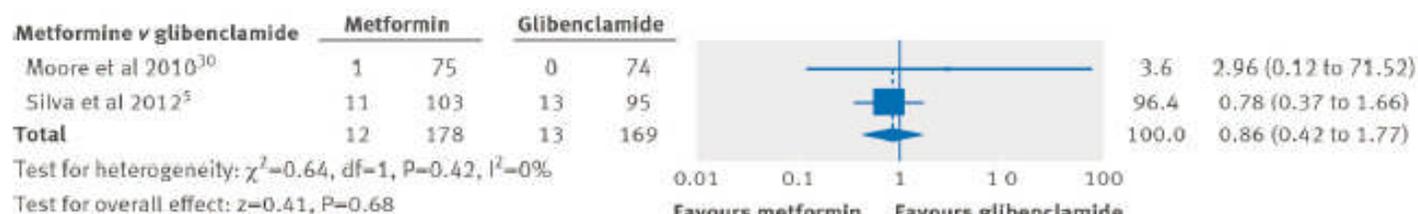
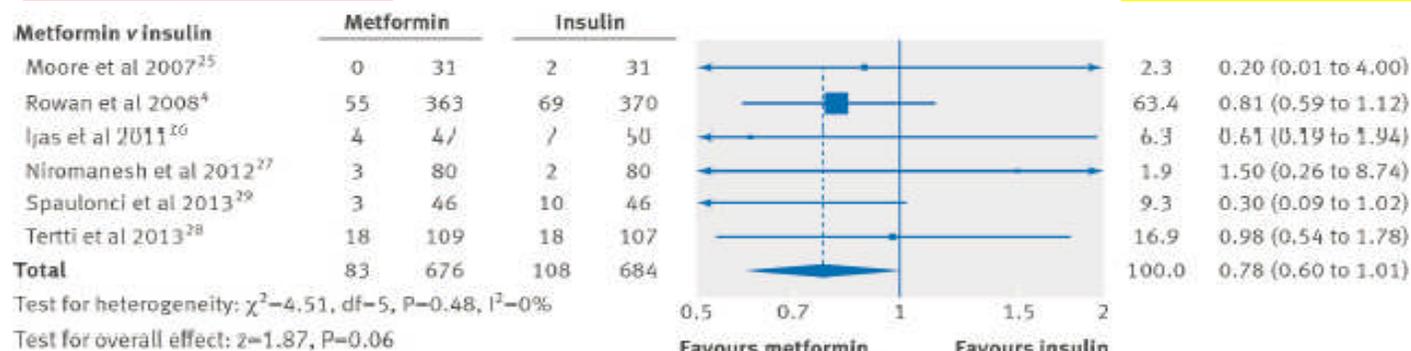
Metformin versus glibenclamide:
 birthweight: mean difference -209 [-314 to -104]
 Macrosumia: RR=0.33 (0.13-0.81)
 LGA : RR =0.44 (0.21 to 0.92)

Forest plots of any neonatal hypoglycaemia in the meta-analysis comparing glibenclamide and metformin with insulin or with each other in women with GDM

BMJ 2015;350:h102 doi: 10.1136/bmj.h102 (Published 21 January 2015)



Neonatal hypoglycaemia: X2



Glibenclamide versus insulin:

Neonatal hypoglycaemia RR=2.04 (1.30-3.20)

Other primary outcomes in the meta-analysis comparing glibenclamide and metformin with insulin or with each other in women with GDM

BMJ 2015;350:h102 doi: 10.1136/bmj.h102 (Published 21 January 2015)

- Metformine versus insuline

Différence significative pour le gain de poids (difference -1.14 kg (-2.22 to -0.06)),

L'age gestationnel à l'accouchement (difference -0.16 weeks (-0.30 to -0.02)),

Et l'accouchement prématuré (OR 1.50 (1.04 to 2.16)).

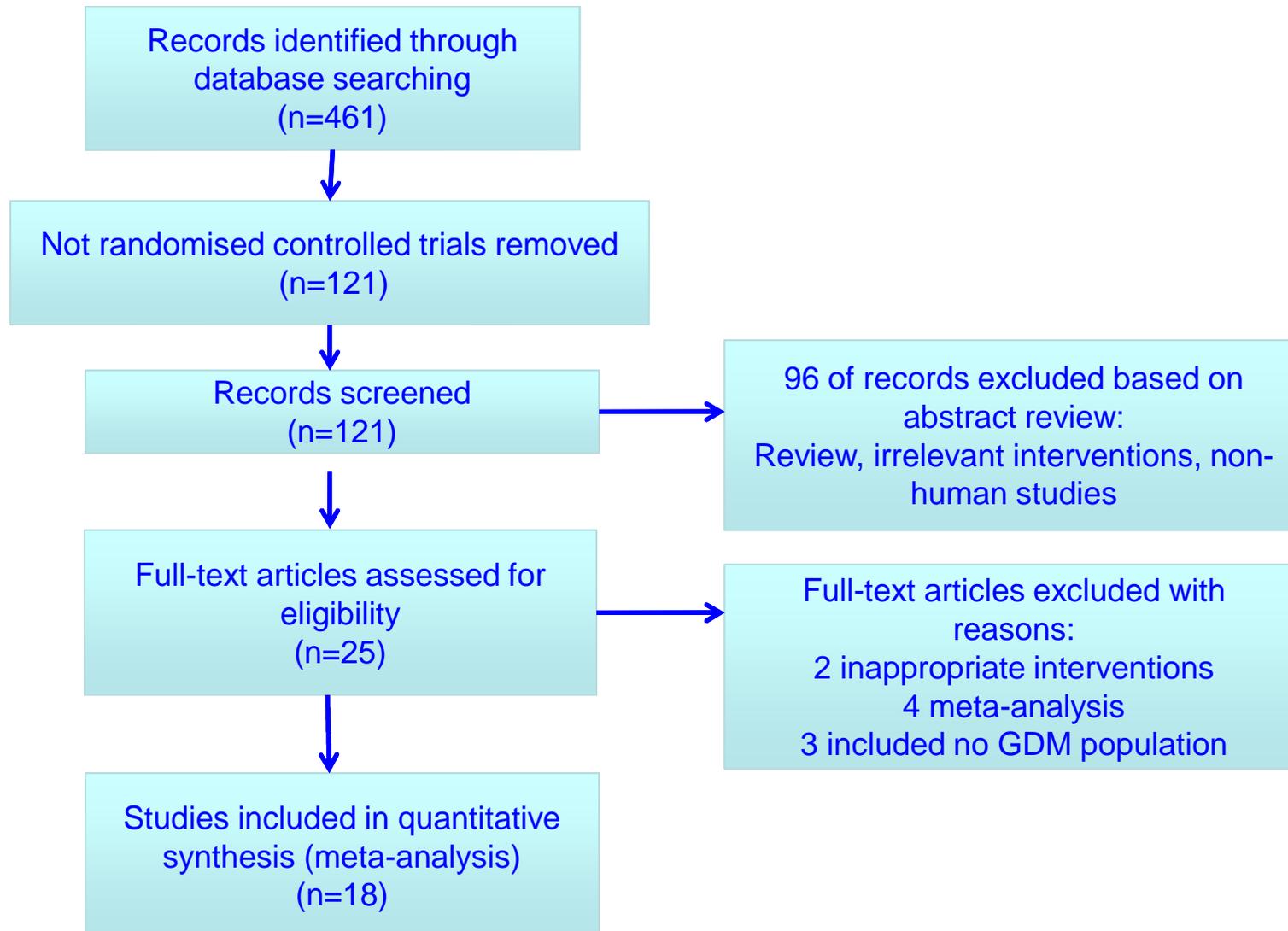
- Metformine versus glibenclamide

Différence significative pour le gain de poids (difference -2.06 kg (-3.98 to -0.14)).

- Arrêt de traitement plus important en cas de metformine que glibenclamide.

Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in management of gestational diabetes: network meta-analysis of randomized controlled trials.

Jiang YF¹, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW.



Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in management of gestational diabetes: network meta-analysis of randomized controlled trials.

Jiang YF¹, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW.

Study group	N	Traditional meta-analysis		Egger's test(P)	Network meta-analysis (95% CI)
		Effect Estimate (95% CI)	P		
Glycemic control					
HbA1c (%)					
Metformin vs. Insulin	4	WMD: 0.05 (-0.11, 0.21)	0.57	0.248	0.02 (-0.16, 0.19)
Glyburide vs. Insulin	2	WMD: 0.01 (-0.26, 0.28)	0.93	—	0.12 (-0.10, 0.27)
Metformin vs. Glyburide	2	WMD: -0.07 (-0.26, 0.11)	0.44	—	-0.13 (-0.33, 0.12)
Fasting glycemic(mmol/liter)					
Metformin vs. Insulin	3	WMD: -0.00 (-2.56, 2.55)	1.00	0.053	-0.26 (-4.16, 3.51)
Glyburide vs. Insulin	2	WMD: 1.65 (-0.98, 4.29)	0.22	—	0.85 (-3.78, 5.31)
Metformin vs. Glyburide	3	WMD: -1.12 (-8.41, 6.17)	0.76	0.216	-1.11 (-5.27, 2.62)
Weight gain (kg)					
Metformin vs. Insulin	4	WMD: -1.49 (-2.26, -0.31)	0.01	0.546	-1.78 (-3.13, -0.29)
Glyburide vs. Insulin	3	WMD: -1.13 (-2.47, 0.21)	0.10	0.327	-0.43 (-2.07, 1.24)
Metformin vs. Glyburide	2	WMD: -2.22 (-3.88, -0.56)	0.009	—	-1.34 (-3.05, 0.38)
Cesarean delivery					
Metformin vs. Insulin	7	OR: 0.93 (0.56, 1.47)	0.76	0.562	0.99 (0.58, 1.60)
Glyburide vs. Insulin	3	OR: 0.79 (0.55, 1.15)	0.22	0.207	0.75 (0.35, 1.29)
Glyburide vs. Metformin	3	OR: 0.72 (0.28, 1.90)	0.51	0.340	0.78 (0.35, 1.39)
Preeclampsia					
Metformin vs. Insulin	5	OR: 0.74 (0.48, 1.15)	0.19	0.660	0.78 (0.43, 1.40)
Glyburide vs. Insulin	2	OR: 1.15 (0.57, 2.32)	0.70	—	1.35 (0.49, 3.05)
Glyburide vs. Metformin	1	OR: 1.54 (0.25, 9.51)	0.64	—	1.86 (0.61, 4.74)

Comparative efficacy and safety of oral antidiabetic drugs in management of gestational diabetes: network meta-analysis of randomized controlled trials.

Jiang YF¹, Chen XY, Ding T, Wang XF, Zhu ZN, Su SW.

Study group	N	Effect Estimate (95%CI)	P	Egger's test(P)	Network meta-analysis (95%CI)
<u>Birth weight (g)</u>					
Metformin vs. Insulin	8	WMD: -48.87 (-99.13, 1.39)	0.06	0.871	-45.1 (-108.3, 30.8)
Glyburide vs. Insulin	7	WMD: 130.68 (55.98, 205.38)	0.0006	0.093	142.6 (66.2, 225.4)
Metformin vs. Glyburide	3	WMD: -192.14 (-288.81, -95.47)	<0.0001	0.494	-187.7 (-270.2, -106.5)
Acarbose vs. Insulin	1	WMD: 91.4 (-145.32, 328.12)	0.45	—	44.8 (-241.9, 314.1)
Glyburide vs. Acarbose	1	WMD: 153.00 (-123.52, 429.52)	0.28	—	97.8 (-181.1, 364.5)
<u>Hypoglycemia</u>					
Metformin vs. Insulin	7	OR: 0.73 (0.55, 0.97)	0.03	0.480	0.91 (0.54, 1.58)
Glyburide vs. Insulin	6	OR: 2.64 (1.59, 4.38)	0.0002	0.042	2.24 (1.18, 4.23)
Glyburide vs. Metformin	3	OR: 1.09 (0.56, 2.15)	0.79	0.153	2.59 (1.25, 5.01)
Acarbose vs. Insulin	1	OR: 1.44 (0.08, 24.63)	0.80	—	0.56 (0.01, 2.68)
Glyburide vs. Acarbose	1	OR: 9.00 (1.01, 80.03)	0.05	—	0.25 (0.00, 1.21)
Acarbose vs. Metformin	0				0.71 (0.01, 3.32)
<u>Gestational age (week)</u>					
Metformin vs. Insulin	7	WMD: -0.16 (-0.30, -0.03)	0.02	0.939	-0.14 (-0.30, 0.02)
Glyburide vs. Insulin	5	WMD: 0.03 (-0.20, 0.27)	0.79	0.271	0.01 (-0.20, 0.23)
Metformin vs. Glyburide	3	WMD: -0.09 (-0.37, 0.18)	0.50	0.526	-0.13 (-0.35, 0.11)
Acarbose vs. Insulin	1	WMD: -0.30 (-1.00, 0.40)	0.40	—	-0.11 (-0.82, 0.58)
Glyburide vs. Acarbose	1	WMD: -0.10 (-0.82, 0.62)	0.79	—	-0.10 (-0.78, 0.53)
<u>Premature birth</u>					
Metformin vs. Insulin	4	OR: 1.63 (1.07, 2.48)	0.02	0.337	1.65 (0.82, 2.60)
Glyburide vs. Insulin	3	OR: 0.86 (0.22, 3.34)	0.82	0.729	1.23 (0.48, 2.57)
Glyburide vs. Metformin	2	OR: 0.84 (0.27, 2.57)	0.76	—	0.79 (0.29, 1.73)
<u>Maorosomia</u>					
Metformin vs. Insulin	7	OR: 0.76 (0.50, 1.15)	0.20	0.082	0.75 (0.33, 1.45)
Glyburide vs. Insulin	5	OR: 3.09 (1.59, 6.04)	0.0009	0.185	4.89 (1.69, 12.86)
Glyburide vs. Metformin	2	OR: 3.17 (0.84, 12.00)	0.09	—	7.46 (2.20, 23.31)
Glyburide vs. Acarbose	1	OR: 8.56 (0.43, 169.70)	0.16	—	0.01 (0.00, 0.02)
<u>NICU</u>					
Metformin vs. Insulin	6	OR: 0.82 (0.63, 1.07)	0.14	0.941	0.91 (0.62, 1.38)
Glyburide vs. Insulin	3	OR: 1.01 (0.53, 1.95)	0.97	0.079	0.75 (0.38, 1.37)
Glyburide vs. Metformin	3	OR: 0.53 (0.24, 1.18)	0.12	0.162	0.85 (0.43, 1.54)
Glyburide vs. Acarbose	1	OR: 2.49 (0.10, 64.62)	0.58	—	0.44 (0.00, 1.56)

Glibenclamide is clearly inferior to both insulin and metformin whereas metformin (plus insulin when required) performs slightly better than insulin.

Comparison of glyburide with metformin in treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.

Amin M¹, Suksomboon N, Poolsup N, Malik O.

- 3 études soit 508 sujets
- Augmentation du risque de macrosomie et LGA dans le groupe glyburide
- Pas de différence pour l'hypoglycémie néonatale
- Pas de différence pour la prématurité ni la césarienne
- Diminution de la glycémie à jeun dans le groupe glyburide
- Pas de différence pour la glycémie post prandiale.

GLYBURIDE: Transport placentaire et tératogénèse

- The maternal-to-fetal transport of second generation sulfonylureas (glyburide) is significantly lower than the first-generation drugs (chlorpropamide and tolbutamide). (a method with a detection limit 10 ng/ml).

Elliott BD et al. Am J Obstet Gynecol. 1994;171:653–60.

BUT....

- Umbilical cord plasma glyburide concentrations averaged 70% of maternal concentrations. Diverging results to the use of a method with a detection limit of 0.25 ng/ml.

Hebert MF et al. Clin Pharmacol Ther. 2009;85:607-14.

- Glibenclamide taken during pregnancy takes longer to reach peak concentration and is metabolized more rapidly than glibenclamide taken in the non-pregnant state.
- Earlier administration in relation to a meal, alteration in dosing, and pre-meal rather than once a day dosing may enhance the performance of this drug.

Caritis SN et al. Obstet Gynecol 2013;121:1309-12.

- We can speculate that maternal to fetal transfer of glibenclamide is the most likely explanation for the higher birth weight and risk ratios of macrosomia and neonatal hypoglycaemia observed in the glibenclamide group.

METFORMINE: transport placentaire

- Metformine traverse le placenta.
- Deux études in vivo ont mesuré le taux de metformine dans le sang maternel et le sang de cordon chez des patientes sous metformine pendant la grossesse (850 mg 2 fois par jour chez 15 femmes et 2g/j chez 8 femmes).
- Le foetus est exposé à des concentrations aussi élevées voire plus élevées que chez la mère.

Vanky E et al. Fertil Steril 2005;83:1575-8.

Charles B et al. Ther Drug Monit 2006;28:67-72

METFORMINE: Tératogénèse

- Peu de données concernant l'utilisation de la metformine chez des femmes avec diabète antérieur à la grossesse.
- Mais expérience clinique en ce qui concerne la tératogénèse dans 2 groupes de patientes au cours de la grossesse:
 - Femmes enceintes et SOPK
 - Femmes enceintes avec diabète.
 - Le taux de malformations congénitales plutôt en lien avec l'hyperglycémie pendant l'organogénèse que la metformine, elle même **MAIS**

Refuerzo JS. Clin North Am 2011;38:227-34.

Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells

P. Tartarin^{1,†}, D. Moison^{2,3,4,†}, E. Guibert¹, J. Dupont¹, R. Habert^{2,3,4}, V. Rouiller-fabre^{2,3,4}, N. Frydman^{2,3,4,5}, S. Pozzi⁵, R. Frydman⁵, C. Lecureuil^{2,3,4,†}, and P. Froment^{1,†,*}

But de cette étude: Etudier l'effet de l'administration de la metformine sur le développement et la fonction testiculaire.

Méthodes:

- Une approche in vitro et in vivo modèle humain et souris.
- Cultures de cellules testiculaires humains et murins.

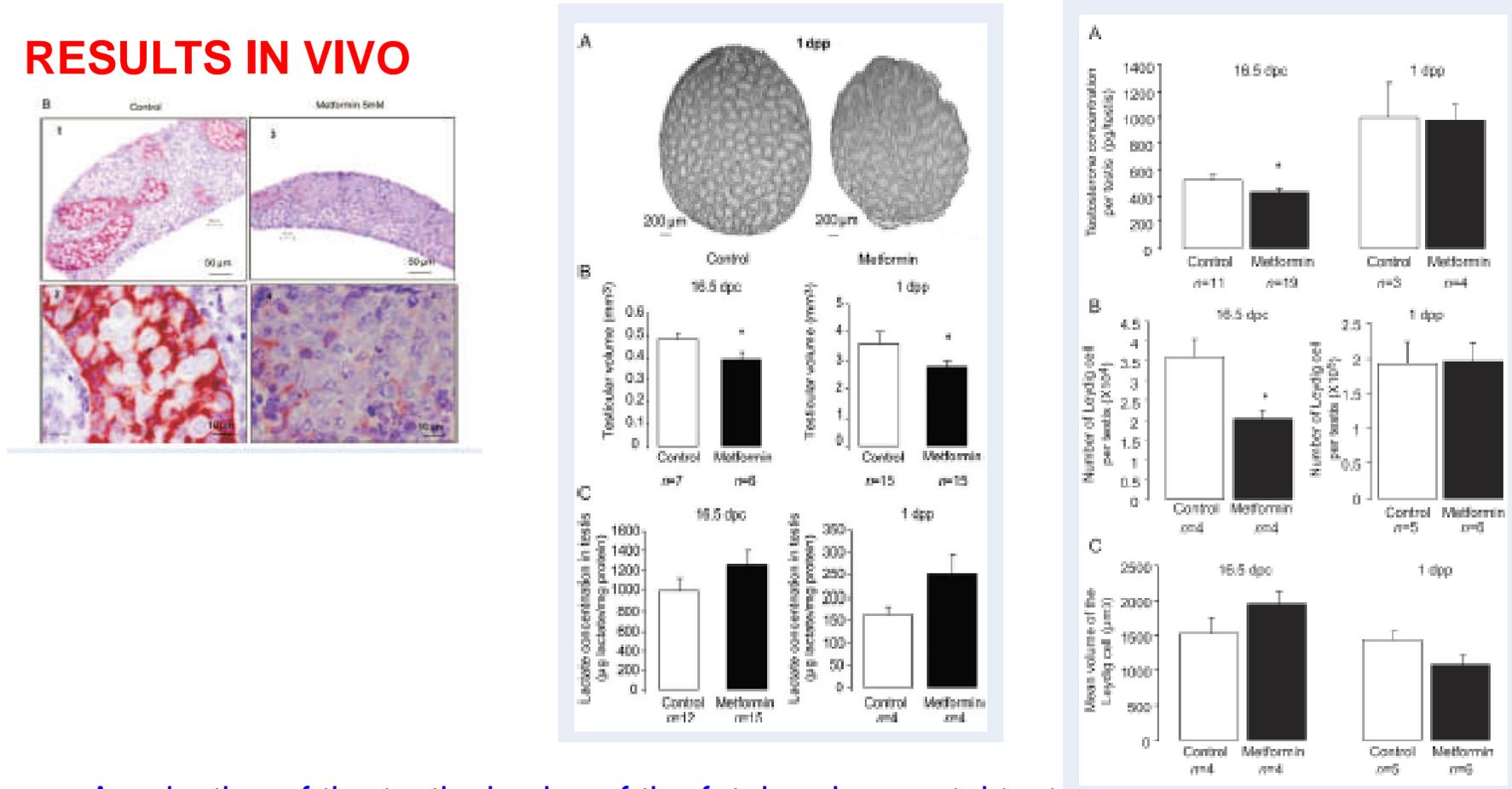
Resultats: Chez l'homme et in vitro chez la souris

- Metformine diminue la sécrétion de testostérone
- Metformine diminue l'expression des mRNA des principaux facteurs impliqués dans la production de stéroïdes.

Metformin exposure affects human and mouse fetal testicular cells

P. Tartarin^{1,†}, D. Moison^{2,3,4,†}, E. Guibert¹, J. Dupont¹, R. Habert^{2,3,4}, V. Rouiller-fabre^{2,3,4}, N. Frydman^{2,3,4,5}, S. Pozzi⁵, R. Frydman⁵, C. Lecureuil^{2,3,4,†}, and P. Froment^{1,†,*}

RESULTS IN VIVO



- A reduction of the testis size of the fetal and neonatal testes.
- A reduction of Sertoli cells in both period (fetal and neonatal period)
- A reduction of the nurse cells of germ cells in both period (fetal and neonatal period)
- A reduction of the Leydig population (which produce androgens) and the testosterone content in the fetal period.

Prenatal Metformin Exposure in Mice Programs the Metabolic Phenotype of the Offspring during a High Fat Diet at Adulthood

Henriikka Salomäki¹, Laura H. Vähätalo¹, Kirsti Laurila^{2,3}, Norma T. Jäppinen¹, Anna-Maija Penttinen^{1a}, Liisa Ailanen¹, Juan Ilyasizadeh¹, Ullamari Pesonen¹, Markku Koulu^{1*}

But de l'étude:

- Etudier l'effet de l'exposition prénatale de la metformine sur le phénotype métabolique de la descendance devenue adulte chez la souris.

Méthodes:

- Metformine ou placebo chez des souris pendant la gestation.
- Analyse du poids et paramètres métaboliques sous régime normal et high fat.
- Analyse de profil d'expression de gènes hépatiques et cerveau à 4 jours de vie par microarray.
- mRNA Glut4 et Insig-1 (gène hépatique): analyse de l'expression dans le foie et tissu adipeux.

Prenatal Metformin Exposure in Mice Programs the Metabolic Phenotype of the Offspring during a High Fat Diet at Adulthood

Henriikka Salomäki¹, Laura H. Vähätalo¹, Kirsti Laurila^{2,3}, Norma T. Jäppinen¹, Anna-Maija Penttinen^{1*}, Liisa Ailanen¹, Juan Ilyasizadeh¹, Ullamari Pesonen¹, Markku Koulou^{1*}

Résultats:

- Foetus exposés à la metformine plus petits à la naissance
- Foetus exposés à la metformine: plus de poids et graisse mésentérique en cas de régime high fat.
- Les descendants mâles: anomalie de la tolérance au glucose et glycémie à jeun plus élevé en cas de high fat.
- L' expression de GLUT4 mRNA est down régulé dans la graisse epididymale chez les descendants mâles exposés.
- L'expression de Insig-1 modifié dans le foie des descendants exposés.

L'exposition prénatale de metformine a un effet sur le programming à long terme notamment en ce qui concerne le phénotype métabolique en cas de régime high fat.

Plos One, 2013

CONCLUSIONS

- ADO de plus en plus utilisés avec certaines recommandations par des sociétés savantes alors que les données sur la safety restent limitées.

MAIS

- Glibenclamide est inférieur à l'insuline et à la metformine alors que la metformine (associé à l'insuline si besoin) fait légèrement mieux que l'insuline.
- Les médecins doivent informer les patientes de l'absence de données à long terme pour l'enfant. Les données de safety sont limitées à la période prénatale.
- Nous devons avoir des études randomisées afin d'obtenir des informations sur le long terme (fonction néonatale, syndrome métabolique et développement cognitif).



Email: anne.vambergue@chru-lille.fr