

Comparison of the efficacy and safety of Insulin with oral hypoglycemic agents in management of gestational diabetes – an evidence based medicine approach

Eshrati B¹, Shakiba M², Khorshidi A³, Khadem Maboudi A. A⁴, Rahimi H^{*5}

1- Department of Epidemiology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Department of Epidemiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of Epidemiology, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

4- Department of Biostatistics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5- Health Deputy, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran

Received: 4 Feb 2014, Accepted: 2 Jul 2014

Abstract

Background: This study aimed to compare the efficacy and safety of insulin versus oral hypoglycemic drugs for gestational diabetes treatment, using evidence based medicine approach.

Materials and Methods: This secondary study was conducted by selecting a comprehensive systematic review through searching the Cochrane library. To calculate the number needed to treat (NNT), outcomes such as cesarean section, macrosomia, birth weight more than 90th percentile, operative vaginal delivery, labor induction, post partum hemorrhage, and shoulder dystocia has been considered while neonatal hypoglycemia, NICU hospitalization and fetal distress were considered for calculating number needed to harm (NNH). To calculate the likelihood of helped versus harmed (LHH), macrosomia and hypoglycemia were selected. Data were analyzed with Wilson score test.

Results: The NNT for above outcomes; were 3, -14, -5, 16, -3, 31, and 32, respectively. Among them cesarean section was significance. Calculated NNH for side effects were 6, 15, and -17 which only was significance for neonatal hypoglycemia ($p < 0.05$). The LHH was estimated -0.43.

Conclusion: Considering LHH, it seems that the benefit of insulin in management of gestational diabetes is more than metformin. But with respect to issues such as low sample size of trials, lack of assessment the maternal hypoglycemia as complication of insulin therapy, the findings should be considered cautiously.

Keywords: Evidence-Based Medicine, Diabetes, Gestational, Therapy

*Corresponding Author:

Address: Health Deputy, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran

Email: rahimi_136@yahoo.com

مقایسه اثر بخشی و عوارض مصرف انسولین و داروهای خوراکی در دیابت حاملگی با رویکرد پزشکی مبتنی بر شواهد

بابک عشرتی^۱، مریم شکیبا^۲، علی خورشیدی^۳، علی اکبر خادم معبودی^۴، حبیب ا. رحیمی^{۵*}

- ۱- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
- ۲- دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۳- مربی، دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
- ۴- استادیار، گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۵- دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۵/۱۱/۹۲ تاریخ پذیرش: ۹۳/۴/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه، مقایسه روش انسولین درمانی با درمان دارویی خوراکی در زنان باردار مبتلا به دیابت حاملگی با استفاده از پزشکی مبتنی بر شواهد انجام می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع ثانویه با انتخاب یک مطالعه مروری جامع در پایگاه کوکران، محاسبه شاخص‌های Number needed to treat (NNT) بر اساس پیامدهای؛ سزارین، ماکروزومی، وزن بیش از صدک ۹۰، Operative vaginal delivery، زایمان القا شده، خونریزی پس از زایمان و دیستوشی شانه و number needed to harm (NNH)، با رخداد پیامدهای هایپوگلاسمی نوزاد، بستری در NICU و دیسترس تنفسی انجام شد. شاخص Likelihood of helps vs harm (LLH) نیز با پیامدهای ماکروزومی و هایپوگلاسمی نوزاد تعیین و با روش Wilson score آزمون گردید.

یافته‌ها: شاخص NNT برای پیامدهای ذکر شده در بالا به ترتیب ۳، ۱۴-، ۵-، ۱۶، ۳-، ۳۱ و ۳۲ به دست آمد که تنها در مورد سزارین معنی‌دار بود. هم‌چنین NNH محاسبه شده برای عوارض مورد نظر به ترتیب عبارت است از: ۶، ۱۵ و ۱۷-، که تنها هایپوگلاسمی نوزاد معنی‌دار بود ($p < 0.05$). مقدار LHH به دست آمده ۰/۴۳- بود.

نتیجه‌گیری: با در نظر گرفتن LHH به دست آمده، فواید درمان دیابت حاملگی با انسولین نسبت به متفورمین بیشتر می‌باشد. ولی به دلایل پایین بودن حجم نمونه، عدم سنجش موارد هایپوگلاسمی مادر به عنوان عوارض تزریق انسولین و نوع پیامدهای انتخابی، این یافته را نمی‌توان با قطعیت بیان کرد.

واژگان کلیدی: پزشکی مبتنی بر شواهد، دیابت حاملگی، درمان

* نویسنده مسئول: کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، معاونت بهداشتی

Email: rahimi_136@yahoo.com

مقدمه

آمارهای جهانی، شیوع دیابت و اختلال تحمل گلوکز در افراد ۷۹-۲۰ سال را در سال ۲۰۱۰، به ترتیب ۶/۶ و ۷/۹ درصد برآورد کرده‌اند. پیش‌بینی می‌شود این ارقام در سال ۲۰۳۰، برای پیامدهای فوق به ۷/۸ و ۸/۴ درصد افزایش یابد که مجموع این برآوردها معادل ۹۰۰ میلیون نفر بیمار مبتلا در سال ۲۰۳۰ خواهد بود. در بین این افراد مادران بارداری یکی از گروه‌های در معرض خطر بیماری دیابت محسوب می‌شوند. با توجه به شیوع ۷ درصدی دیابت حاملگی (۱) و پیامدهای ناگواری هم‌چون ماکروزومی، دیستوشی شانه، ترومای حول زایمان، پره اکلامپسی و هایپوگلیسمی جنین در مادر و جنین (۲، ۳)، درمان بیماران مبتلا به دیابت حاملگی و مراقبت از آنان از اهمیت خاص برخوردار است. بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی، دیابت حاملگی نقص تحمل کربوهیدرات ناشی از بالا بودن قند خون با شروع حاملگی یا اولین تشخیص در طی بارداری تعریف می‌گردد (۴).

در حال حاضر درمان رایج برای زنان باردار پره دیابتیک و مبتلا به دیابت حاملگی که قند خون آنها با تغذیه و فعالیت فیزیکی کنترل نشده باشد، انسولین می‌باشد (۵) که با وجود اثربخشی زیاد، محدودیت‌ها و عوارض متعددی هم‌چون تزریق مکرر، نیاز به آموزش بیمار، خطر هایپوگلیسمی و افزایش وزن به دنبال دارد (۶). بنابراین تاکنون انسولین به عنوان بهترین رویکرد درمانی برای دستیابی کنترل مناسب قند خون و پیامدهای نوزادی مورد تایید قرار نگرفته است (۷). از درمان‌های جایگزین به کارگیری شده، استفاده از داروهای خوراکی کاهنده قند خون مانند متفورمین، گلیبوراید (گلی بنکلامید)، گلی پیراید (glimepiride)، آکاربوز (acarbose) و میگلیتول (miglitol)، رزویگلیتازون (rosiglitazone) و پیوگلیتازون (pioglitazone) می‌باشد (۸، ۹).

واضح است که در استفاده از هر داروی جدید، توجه به دو جنبه اثربخشی و ایمنی آن ضروری می‌باشد. لذا بررسی نظام مند این جنبه‌ها می‌تواند ما را در انتخاب شیوه درست و مناسب درمانی راهنمایی کند. طبق یافته‌های اخیر پزشکی مبتنی بر شواهد (Evidence-based medicine)

EBM) در حل مشکلات بالینی دارای نقش مهمی می‌باشد (۱۰). در مقایسه با الگوی سنتی مداخلات پزشکی، EBM معتقد به ناکافی بودن بستر تصمیم‌گیری‌های بالینی مبتنی بر ادراک، تجربیات بالینی غیر سیستماتیک و منطق پاتوفیزیولوژی می‌باشد و بر روی بررسی تصمیم‌گیری‌های بالینی بر پایه شواهد پژوهشی تاکید دارد. علاوه بر این، EBM با ارائه قواعد رسمی مکمل در کنار دوره‌های آموزشی پزشکی، در ایجاد حس مشترک برای درمان‌گران بالینی در تفسیر موثر نتایج پژوهش‌های بالینی کاربرد دارد. این روش بر دو مفهوم پایه مبتنی است؛ اول این که، شواهد به تنهایی برای تصمیم‌گیری بالینی ناکافی است و تصمیم‌گیرندگان همیشه بایستی بین سود و زیان، دشواری‌ها و هزینه‌ها با راهکارهای مختلف درمانی موجود موازنه برقرار کنند و به منظور اجرا، ارزش‌های بیمار را نیز مورد توجه قرار دهند. دوم، EBM در برگزیده زنجیره‌ای از شواهد برای راهنمایی تصمیم‌گیرندگان بالینی می‌باشد. به عنوان مثال؛ از نظر اثربخشی، توانایی دارو و یا مداخله پزشکی در کنترل قند خون مورد نظر است که با استفاده از شاخص NNT (Number Needed to Treat) تعیین می‌گردد. از سوی دیگر، هر مداخله درمانی ممکن است عوارض نامطلوبی را به دنبال داشته باشد، که شناسایی نوع و میزان آن برای پزشک در اتخاذ تصمیم درمانی مناسب ضروری می‌باشد که برای این منظور از شاخص (Number Needed to Harm) NNH استفاده می‌شود. علاوه بر شاخص‌های یاد شده، ملاک دیگر در تصمیم‌گیری برای درمان، پذیرش و رغبت بیمار در استفاده از دارو و یا روش درمانی تجویز شده است که از اهمیت خاصی برخوردار است. به عبارت دیگر، استقبال و تمکین بیمار از روش درمانی پیشنهادی، یکی از عوامل مهم موفقیت در درمان می‌باشد. این عامل در محاسبه شاخص نهایی موسوم به LHH، که عبارت از احتمال منفعت در مقابل آسیب برای روش درمانی مورد نظر است، لحاظ می‌گردد (۱۱، ۱۲). لذا این مطالعه با هدف مقایسه اثربخشی و ایمنی داروهای خوراکی در مقایسه با روش رایج استفاده از انسولین در زنان باردار مبتلا به دیابت حاملگی انجام گرفت.

مواد و روش ها

با توجه به این که در EBM به نتایج مطالعات (شواهد) در خصوص موضوع مورد نظر رجوع می‌شود، لذا اعتبار شواهد برای تصمیم‌گیری مهم می‌باشد. بنابر این نتیجه‌گیری بر اساس شواهد حاصل از مرور نظام مند چندین کارآزمایی بالینی تصادفی شده معتبر با نتایج مشابه در مورد اثر مداخله درمانی، در مقایسه با یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده که افراد زیاد و مختلفی را مورد مطالعه قرار داده است، از اعتبار بیشتری برخوردار است (۱۳).

بر اساس تعریف، مرور نظام‌مند عبارت است از جستجوی شواهد و پژوهش‌های انجام شده در مورد یک موضوع مشخص، با استفاده از روش‌های سیستماتیک و روشن با هدف شناسایی، انتخاب و نقد پژوهش‌های مربوطه و استخراج و تحلیل داده‌های مطالعات انتخاب شده می‌باشد (۱۴). در مقایسه، متآنالیز شامل روش‌های آماری است که به کمک آنها سعی می‌شود اطلاعات به دست آمده از مرور نظام مند، ترکیب و نتیجه‌گیری مبتنی بر مستندات ارائه شود (۱۵).

در این مطالعه که از نوع ثانویه و با روش مرور نظام مند بر روی کارآزمایی‌های انجام گرفته در زمینه درمان دیابت حاملگی انجام گرفت، از کلید واژه‌های دیابت حاملگی (gestational diabetes)، داروهای کاهشنده قند خون (Hypoglycemic agents)، انسولین، مطالعات مروری (systematic review) به منظور شناسایی شواهد پژوهشی استفاده گردید. با توجه به این که کارآزمایی‌های واجد شرایط قبلاً توسط پایگاه داده کوکران در قالب مطالعات مروری، مورد بررسی و جمع‌بندی قرار گرفته بود، و از طرفی به دلیل برتری آن نسبت به سایر مطالعات مروری و متآنالیز دیگر، نتایج مرور نظام مند صورت گرفته توسط این پایگاه برای بررسی مورد نظر انتخاب گردید. علت عدم استفاده از مطالعات مروری و متآنالیز دیگر، اعتبار بهتر مطالعات مروری کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده نسبت به سایر شواهد و منابع مطالعاتی بود (۱۳). سپس پیامدهای ماکروزومی جنینی، سزارین، زایمان دستکاری شده، وزن هنگام تولد بالای صدک ۹۰، خونریزی پس از زایمان و دیستوشی شانه برای محاسبه شاخص NNT و پیامدهای؛

هایپو گلیسمی نوزاد، ورود به NICU، و دیسترس تنفسی برای محاسبه شاخص NNH استفاده شد. برای بررسی معنی‌دار بودن نتایج به دست آمده، آزمون ویلسون (Wilson Score) (۱۶) توسط نرم افزار Excel انجام شد. به طور خلاصه، این آزمون برای محاسبه فاصله اطمینان پیامدهای دارای توزیع دو حالتی مستقل از هم و برای کارآزمایی‌های با حجم نمونه کم و یا مقادیر احتمالی انتهایی کاربرد دارد که برای اولین بار توسط ویلسون در سال ۱۹۲۷ ارائه گردید (۱۷). در محاسبه LHH، پیامدهای ماکروزومی به عنوان مهم‌ترین عارضه بیماری دیابت و هایپوگلیسمی نوزاد به عنوان مهم‌ترین عارضه درمان در نظر گرفته شد.

شاخص‌های مورد استفاده در این بررسی شامل NNT، NNH و LHH می‌باشند؛ NNT به عنوان یک روش استاندارد برای ارائه نتایج کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده مطرح گردیده است (۱۸) و بر اساس عکس تفاضل خطر مطلق در دو گروه مورد کارآزمایی محاسبه می‌گردد. NNT به معنای میانگین تعداد بیماران مورد نیاز برای درمان جهت پیش‌گیری از رخداد یک پیامد نامطلوب در یک بیمار اضافی در مقایسه با گروه کنترل یا درمان استاندارد می‌باشد. به منظور تفسیر مناسب NNT، بایستی ویژگی بیماران تحت درمان، پیامد مورد سنجش، نوع و دوره درمان مشخص باشد (۱۹).

$$NNT = \frac{1}{ARR}$$

Absolute risk reduction (ARR): میزان کاهش موارد بیماری در گروه مورد کارآزمایی، نسبت به گروه شاهد. این شاخص حاصل تفاضل بروز پیامدها و یا موارد بیماری کنترل نشده در گروه کارآزمایی از موارد بروز متناظر در گروه شاهد می‌باشد.

شاخص NNH نیز با روشی مشابه با NNT قابل محاسبه می‌باشد، این شاخص سنجش‌های از عوارض دارو است و به مفهوم افزایش تعداد بیماران تحت تاثیر عوارض نامطلوب مداخله درمانی در مقایسه با درمان استاندارد می‌باشد (۲۰) و به صورت عکس تفاضل میزان بروز عوارض در دو گروه کارآزمایی محاسبه می‌گردد.

$$NNH = \frac{1}{ARI}$$

Absolute risk increase (ARI): میزان افزایش بروز عوارض درمان در گروه مورد آزمایش، نسبت به گروه شاهد

دامنه مقادیر عددی NNT در بازه ۱ تا ∞ + می‌باشد (در صورت موثرتر بودن روش مورد آزمایش نسبت به گروه شاهد) و در مورد NNH، $-\infty$ تا -۱ می‌باشد (بالا تر بودن عوارض ناشی از روش مورد آزمایش نسبت به گروه کنترل). به عنوان مثال $NNT=10$ به معنای؛ درمان ۱۰ بیمار با روش مورد آزمایش باعث افزایش یک مورد بهبودی در مقایسه با گروه شاهد می‌گردد. $NNH=3$ بدین مفهوم می‌باشد که به ازاء هر سه مورد بیمار تحت درمان با روش مورد آزمایش، یک مورد عوارض درمان در مقایسه با روش شاهد افزایش می‌یابد. کوچک بودن NNT و بزرگ بودن NNH به مفهوم کارایی بهتر و در عین حال تحمیل عوارض کمتر با روش مورد آزمایش می‌باشد (۱۶).

مبنای محاسبه شاخص LHH، داده‌های به دست آمده از محاسبات NNT و NNH است و همان گونه که پیش تر نیز اشاره گردید، ترجیح بیمار را نیز می‌توان در آن لحاظ نمود.

برآورد اولیه این شاخص به صورت؛ $LHH = (1/NNT)$ vs. $(1/NNH)$ می‌باشد که به مفهوم مقایسه فواید و عوارض روش درمانی مورد آزمایش می‌باشد. در صورتی که مقدار LHH بیش از یک باشد یعنی فواید درمانی روش مورد آزمایش بیش از عوارض ناشی از روش مورد آزمایش، در مقایسه با روش شاهد می‌باشد و برعکس.

یافته ها

این بررسی با استفاده از نتایج مطالعه مروری الوان و همکاران (۲۱) که بر روی ۸ مطالعه از مجموع ۶۵ کارآزمایی بررسی شده در خصوص مقایسه مداخلات مختلف درمانی برای بیماری دیابت حاملگی انجام شده بود، صورت گرفت و از میان ۸ مطالعه مذکور، نتایج سه مطالعه (۲۴-۲۲) (دو مطالعه مقایسه‌ای بین متفورمین و انسولین، و یک مطالعه مقایسه‌ای بین انسولین و استفاده هم‌زمان با آرکابوز و گلیبوراید) به کار گرفته شد. جزئیات بیشتر در جدول ۱ ارائه شده است.

هر چند نویسندگان این مقاله علاقمند به مقایسه کارایی و عوارض داروهای خوراکی با انسولین در زنان باردار با سابقه ابتلا به دیابت نیز بودند، ولی بر اساس نتایج مرور نظامند صورت گرفته توسط تایو، کارآزمایی بالینی مورد تایید گروه بررسی کننده پایگاه اطلاعات کوکران یافت نشد (۲۵). بنابراین، تنها NNT و NNH زنان مبتلا به دیابت بارداری محاسبه گردید که نتایج آن در جدول ۲ ارائه شده است.

با توجه به یافته‌های به دست آمده، به جز سزارین و هایپوگلیسمی نوزاد در سایر پیامدها و عوارض، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($p=0/05$). یکی از مهم‌ترین پیامدهای مورد نظر جهت جایگزینی داروی خوراکی به جای انسولین، ماکروزومی می‌باشد که در حقیقت پیامد کنترل شدن مطلوب قند خون است ولی برخلاف انتظار، این پیامد در گروه داروی خوراکی نسبت به انسولین بیشتر است و در نتیجه مقدار شاخص NNT منفی به دست آمد (۱۴-) که البته معنی‌دار نبود. این حالت در مورد وزن بیش از صدک ۹۰ در هنگام تولد نیز صادق است. هم‌چنین NNT محاسبه شده برای پیامدهای؛ زایمان طبیعی دستکاری شده، خونریزی پس از زایمان و دیستوشی شانه معنی‌دار نبود.

مقدار NNH برای هایپوگلیسمی نوزاد ۶ با CI (3-18): 95% برآورد گردید ($p<0/05$) که به مفهوم افزایش بروز یک عارضه هایپوگلیسمی نوزاد در هنگام تولد به ازاء هر ۶ مورد درمان موارد مبتلا به دیابت حاملگی برای متفورمین در مقایسه با استفاده از انسولین است. این افزایش موارد در خصوص ورود نوزاد به بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان نیز صدق می‌کند اما از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مورد سایر عوارض احتمالی ناشی از مصرف داروی خوراکی، تنها دیسترس تنفسی در نوزادان مادران تحت درمان با داروهای خوراکی کاهش می‌یابد که مقدار آن معنی‌دار نبود.

جدول ۱. مشخصات مطالعات مورد استفاده در مرور نظامند انجام شده توسط پایگاه اطلاعات کوکران در خصوص مقایسه اثربخشی داروهای خوارکی با انسولین در زنان مبتلا به دیابت حاملگی

ردیف	نویسنده	سال مطالعه	روش کار	تعداد نمونه	معیارهای ورود	مداخله	پیامد مورد مطالعه
۱	Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, Bebbber FR, Viesi JM, et al	۲۰۰۵	مطالعه کورسازی نشده در یک مرکز برزیل	۷۰	GDM diagnosed as ≥ 110 mg/dl fasting plasma glucose and ≥ 140 mg/dl OGTT after 2 h of 75 g of glucose	سه گروه: انسولین به عنوان درمان شاهد، گلی بنکلامید و آکاربوز به عنوان مداخله. در ضمن همه افراد برنامه تغذیه و تحرک را دریافت نمودند.	Gestational age at birth, Apgar scores, birthweight, neonatal hypoglycaemia
۲	Hague WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J	۲۰۰۳	مطالعه پایلوت کورسازی نشده در استرالیا	۳۰	GD diagnosed by the criteria of the Australasian Diabetes in Pregnancy Society	متفورمین در مقایسه با انسولین	mode of delivery, pre-eclampsia, fetal beta cell activity, birthweight, median time in SCBU, neonatal jaundice, need for neonatal phototherapy
۳	Moore L, Briery C, Martin R, Hood E, Bofill J, Morrison J	۲۰۰۴	مطالعه کورسازی نشده	۶۳	impaired glucose tolerance (based on 100 g oral OGTT). Exclusions: insulin-dependent diabetes mellitus, liver/kidney disease, chronic hypertension or seizure disorders, less than 11 weeks or more than 36 weeks' gestation.	متفورمین در مقایسه با انسولین	Gestational age at birth, mode of delivery, shoulder dystocia, PPH, birthweight, Apgar score at 5 minutes, NICU admission, hypoglycaemia, RDS, hyperbilirubinemia Gestational age at birth, mode of delivery, shoulder dystocia, PPH, birthweight, Apgar score at 5 minutes, NICU admission, hypoglycaemia, RDS, hyperbilirubinemia

AN; antenatal, CTG: cardiotocography, GD: gestational diabetes, GDM: gestational diabetes mellitus, GTT: glucose tolerance test, h: hour, IOL: induction of labour, IV: intravenous, NICU: neonatal intensive care unit, OGTT: oral glucose tolerance test, PIH: pregnancy-induced hypertension (defined as blood pressure of at least 140/90), PPH: postpartum haemorrhage, RDS: respiratory distress syndrome, SCBU: special care baby unit

جدول ۲. مقادیر NNT, NNH و LLH پیامدها و عوارض بررسی شده کارآزمایی بالینی مقایسه کارایی داروهای خوراکی با انسولین

NNT/NNH	Risk Difference	Risk Ratio	تعداد نمونه	تعداد مطالعه	نوع پیامد یا عارضه
					NNT
*۳	۰/۳۳	۰/۴۶	۹۰	۲	سزارین
-۱۴	-۰/۰۷	۱/۷۱	۹۳	۲	ماکروزومی
-۵	-۰/۲۱	۶/۷۵	۵۰	۱	وزن هنگام تولد بالای صدک ۹۰
۱۶	۰/۰۶	۰/۳۸	۳۰	۱	Operative vaginal delivery
-۳	-۰/۳۳	۲/۰۶	۳۰	۱	زایمان القاء شده
۳۱	۰/۰۳۲	۰/۳۴	۶۳	۱	خونریزی پس از زایمان
۳۲	۰/۰۳	۰/۳۴	۶۳	۱	دیستوشی شانه
					NNH
*۶	۰/۱۶	۷/۶۸	۱۱۴	۲	هایپوگلاسیمی نوزاد
۱۵	۰/۰۶	۲/۰۶	۶۳	۱	ورود به NICU
-۱۷	-۰/۰۶	۰/۵۲	۶۳	۱	دیسترس تنفسی
۰/۴۳	-	-	-	-	LHH (ماکروزومی در مقایسه با هایپوگلاسیمی نوزاد)

*(p<۰/۰۵)

آن در گروه داروی خوراکی نسبت به انسولین بیشتر بود (NNT=-۱۴) که به معنای؛ به ازای درمان هر ۱۴ زن در گروه مورد مداخله با انسولین از وقوع یک مورد ماکروزومی اضافه در مقایسه با گروه تحت درمان با داروی خوراکی جلوگیری می‌گردد. این یافته برخلاف انتظار ما در خصوص کارایی مشابه یا بهتر داروهای خوراکی نسبت به انسولین می‌باشد. این وضعیت در خصوص وزن بیش از صدک ۹۰ در هنگام تولد نیز صدق می‌کند. NNT محاسبه شده برای Operative Vaginal Delivery، خونریزی پس از زایمان و دیستوشی شانه معنی‌دار نبود. در مورد NNH همان طور که ملاحظه می‌گردد یکی از عوارض محتمل کنترل قند خون در زنان باردار دیابتیک وقوع هایپوگلاسیمی نوزاد می‌باشد با توجه به (NNH=6, CI: 3-18) به دست آمده، به معنای افزایش بروز یک عارضه هایپوگلاسیمی نوزاد در هنگام تولد به ازاء هر ۶ مورد تحت درمان با داروی خوراکی در مقایسه با گروه تحت درمان با انسولین می‌باشد. این افزایش موارد در خصوص ورود نوزاد به بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان نیز صدق می‌کند. در مورد سایر عوارض احتمالی ناشی از مصرف داروی خوراکی تنها دیسترس تنفسی در نوزادان مادران تحت درمان با داروهای خوراکی کاهش یافته بود ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مجموع برای مقایسه هم‌زمان اثر بخشی و عوارض دو روش با استفاده از شاخص LLH،

با توجه به NNT و NNH به دست آمده در مورد پیامدها و عوارض مهم مورد نظر (ماکروزومی و هایپوگلاسیمی نوزاد)، LLH محاسبه شده حاصل تقسیم ۰/۰۷- بر ۰/۱۶، معادل ۰/۴۳- می‌باشد که به مفهوم افزایش دو برابری متحمل شدن عارضه هایپوگلاسیمی ناشی از درمان خوراکی و در عین حال کمتر شدن فواید درمانی آن (افزایش موارد ماکروزومی نوزاد) در مقایسه با انسولین درمانی می‌باشد. ولی در صورتیکه سزارین را به عنوان پیامد درمانی در نظر بگیریم مقدار LLH به دست آمده ۰/۳۳ بر ۰/۱۶ می‌باشد که بر خلاف حالت قبل به معنی افزایش دو برابری بهره مند شدن بیمار از پیامد مطلوب داروهای خوراکی (کاهش موارد سزارین) نسبت به بروز عارضه جانبی دارو (هایپوگلاسیمی) می‌باشد.

بحث

همانطور که قبلاً گفته شد این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه انسولین درمانی با داروی خوراکی در زنان باردار دیابتیک و با رویکرد EBM صورت پذیرفت. طبق نتایج به دست آمده، به جز سزارین و هایپوگلاسیمی نوزاد، در سایر پیامدها و عوارض مقادیر Risk Ratio و بالتبع ARR، NNT و NNH به دست آمده معنی‌دار نمی‌باشد که یکی از دلایل این موضوع پایین بودن حجم نمونه در مطالعات مورد بررسی می‌باشد. یکی از پیامدهای تعیین کننده کنترل قند خون رخداد ماکروزومی می‌باشد که بروز

حسب نوع پیامد و عارضه مورد نظر، شامل ماکروزومی و هایپوگلاسمی نوزاد و از طرف دیگر سزارین و هایپوگلاسمی نوزاد، مقادیر LLH معکوس به دست آمده است، یعنی در صورت مقایسه با جفت پیامد و عارضه اول، در مجموع فواید انسولین درمانی تقریباً دو برابر عوارض تحمیلی به بیمار می‌باشد ولی در صورت انتخاب جفت دوم، این نتیجه در مورد داروی خوراکی صدق می‌کند.

لذا با در نظر گرفتن اجتناب از ماکروزومی به عنوان پیامد مطلوب و هایپوگلاسمی به عنوان عارضه احتمالی دارو و LLH به دست آمده در این بررسی، فواید درمان دیابت حاملگی با انسولین نسبت به داروی خوراکی بیشتر می‌باشد ولی با توجه به مواردی هم‌چون پایین بودن حجم نمونه، عدم سنجش هیپوگلاسمی مادر به عنوان عوارض تزریق انسولین در مطالعه الوان و همکاران (۲۱) این یافته را نمی‌توان با قدرت بیان کرد. در ضمن هر پزشک با توجه به شرایط خاص بیمار از جمله؛ سن، شدت و پیش آگهی بیماری، مرحله مداخله (مثال؛ شروع درمان در سه ماهه اول بارداری، دوم و یا سوم)، وجود بیماری‌های زمینه‌ای، امکان مراقبت‌های پس از مداخله، ترجیح بیمار و امکانات نظام بهداشتی و درمان نسبت به درمان بیمار خود اقدام می‌کند (۲۶) و نکته دیگر متفاوت بودن LLH به دست آمده بر حسب پیامد مورد نظر درمان در هر بیمار و عارضه دارویی ناشی از آن می‌باشد (مثال؛ مقایسه سزارین و هایپو گلاسمی نوزاد).

با توجه به موارد ذکر شده و علی‌رغم جستجوی صورت گرفته در منابع علمی، شاخص و یا روش خاصی که کلیه پیامدهای مطلوب و نامطلوب مداخلات را در یک عدد کلی ارائه دهد به دست نیامد و به نظر می‌رسد با توجه به متفاوت بودن اهمیت پیامدهای مطلوب و نامطلوب در هر بیمار، نسبت به انتخاب موارد مورد مقایسه و محاسبه LLH اقدام نمود.

در این مطالعه برای محاسبه شاخص LLH از مقیاس تقریبی آن یعنی نسبت NNT به NNH استفاده شد. در حالی که محاسبه دقیق‌تر آن نیازمند ارزیابی نظر هر بیمار

در مورد ترجیح درمان در برابر عارضه احتمالی است (۱۱). بر اساس مطالعه کیفی صورت گرفته توسط علیزاد جهانی و همکاران در سال ۱۳۹۰-۱۳۸۹ بر روی ۶۴ بیمار دیابتیک نوع ۱ و ۲ در ایران (تحت درمان با انسولین تزریقی که از درمان تبعیت نمی‌کردند) مهم‌ترین عوامل عدم تبعیت بیماران؛ ترس از تزریق انسولین، ایجاد محدودیت (وقت گیر بودن، سخت و دست و پاگیر بودن)، باورهای منفی، عدم آموزش و عدم توانایی عنوان شد (۲۷). که این به منزله اهمیت لحاظ نمودن ترجیح بیمار در تصمیم‌گیری‌های بالینی در کنار شاخص‌های ارائه شده می‌باشد.

از دیگر نکات قابل ذکر، توجه به محیط مطالعه می‌باشد. در این بررسی از نتایج مطالعات صورت گرفته در کشورهای دیگر استفاده شده و با در نظر داشتن تفاوت‌های موجود در نظام‌های خدمات بهداشتی درمانی، سطح مراقبت‌ها و اختلافات فیزیولوژیک میان قومیت‌ها و نژادهای مختلف، ممکن است نتایج به دست آمده با واقعیت‌های جامعه ما متفاوت باشد. به عنوان نمونه طبق مطالعه نیرومنش و همکاران در ایران با هدف مقایسه متفورمین با انسولین، یافته‌ها حاکی از کارایی بهتر متفورمین نسبت به انسولین گزارش شد (۲۸). با توجه به نتایج این مطالعه، برای قضاوت بهتر و دقیق‌تر دو روش درمانی، انجام مطالعات بیشتر در این زمینه و به کارگیری نتایج به دست آمده از مطالعات بومی پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

با توجه به اهمیت شیوع دیابت در جامعه و از جمله زنان باردار در سراسر جهان و ایران به عنوان یک مسئله مهم بهداشتی بررسی و ارائه روش درمانی مناسب اهمیت زیادی در سلامتی مادر و کاهش عوارض بر روی نوزاد دارد. در مجموع بدون لحاظ کردن ترجیح و تمکین بیمار از درمان و بر اساس شواهد به دست آمده از این مطالعه، به نظر می‌رسد شواهد کافی مبنی بر برتری داروی خوراکی نسبت به انسولین وجود ندارد. در حالی که درمان رایج برای دیابت تزریق انسولین می‌باشد، به دلایلی هم‌چون

Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2011;25(1):51-63.

6. Homko CJ, Reece EA. Insulins and oral hypoglycemic agents in pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2006;19(11):679-86.

7. Fraser R, Heller SR. Gestational diabetes: aetiology and management. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2007; 17(12): 345-8.

8. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes care*. 2008; 31(5): 1060-79.

9. Jovanovic L. Point: Oral hypoglycemic agents should not be used to treat diabetic pregnant women. *Diabetes care*. 2007; 30(11): 2976-9.

10. Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. *ACP J Club*. 1996;125(3):14-6.

11. Guyatt G, Straus S, Mc Alister F and et al. Moving from evidence to action. In: Guyatt G, Rennie D. *User's Guide to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago, IL. American Medical Association. 2002.p.578-9.

12. Jaeschke R, Guyatt G. Therapy and understanding the results. In: Guyatt G, Rennie D. *User's Guide To The Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. Chicago, IL. American Medical Association. 2002. p. 351-68.

13. Guyatt G, Hynes B, Jaeschke R. The Philosophy of Evidence-Based Medicine. In: Guyatt G, Rennie D. *User's Guide To The Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. American Medical Association. 2002.p. 3-12.

14. Khan KS, Ter Riet G, Glanville J, Sowden AJ, Kleijnen J. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for carrying out or commissioning reviews: NHS Centre for Reviews and Dissemination; 2001.

مشکلات اجرایی آن، لزوم آموزش بیمار و افزایش احتمال عدم تمکین بیمار از درمان، عوارض احتمالی مصرف انسولین (هم چون هایپوگلیسمی ناگهانی مادر)، ممکن است نتیجه نهایی این مداخله درمانی نسبت به سایر درمان‌های جایگزین کمتر باشد.

از محدودیت‌های این مطالعه، تعداد ناکافی مطالعات واجد شرایط به کار برده شده در مطالعه مروری الوان و همکاران می‌باشد (۲۱) که خود باعث کاهش حجم نمونه و اطمینان ناکافی به نتایج مطالعه می‌گردد. از دیگر معایب آن عدم کورسازی در سه مطالعه به کار برده شده می‌باشد. با این وجود، به دلیل این که پیامدهای سنجش شده جزو پیامدهای عینی (Objective) می‌باشند، نمی‌تواند تحت تاثیر اثر تلقینی نوع کارآزمایی به کار برده شده قرار گیرد و از طرفی به دلیل ماهیت مداخلات انجام شده (خوردن دارو در مقایسه با تزریق)، امکان کورسازی وجود ندارد. از دیگر محدودیت‌های مطالعه، عدم ارائه نتایج مداخلات بر اساس میانگین قند خون ناشتا می‌باشد که در حقیقت پیامد اصلی مورد توجه می‌باشد و در نتیجه امکان محاسبه برآوردهای شاخص‌های ذکر شده بر اساس این هدف مهم درمانی وجود ندارد.

منابع

1. Definition W. diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization. 1999.
2. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes A systematic review. *Diabetes care*. 2002; 25(10): 1862-8.
3. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus a systematic review. *Diabetes care*. 2007;30(5):1314-9.
4. Gabbe S, Mestman J, Freeman R, Anderson G, Lowensohn R. Management and outcome of class A diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1977;127(5):465-9.
5. Nicholson W, Baptiste-Roberts K. Oral hypoglycaemic agents during pregnancy: the evidence for effectiveness and safety. *Best*

15. Klassen TP, Jadad AR, Moher D. Guides for reading and interpreting systematic reviews: I. Getting started. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 1998;152(7):700-4.
16. Bender R. Number needed to treat (NNT). Encyclopedia of biostatistics. 2005.p. 3752 – 61.
17. Wilson EB. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. Journal of the American Statistical Association. 1927; 22(158): 209-12.
18. Sackett D. On some clinically useful measures of the effects of treatment. Evidence-Based Medicine. 1996;1:37-8.
19. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. The New England journal of medicine. 1988;318(26):1728-33.
20. Sackett DL, Haynes RB. Summarising the effects of therapy: a new table and some more terms. Evidence based medicine. 1997; 2(4): 103-4.
21. Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2009;3.
22. Bertini AM, Silva JC, Taborda W, Becker F, Bebbert FRL, Viesi JMZ, et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. Journal of perinatal medicine. 2005; 33(6): 519-23.
23. Hague WM, Davoren PM, Oliver J, Rowan J. Contraindications to use of metformin. Metformin may be useful in gestational diabetes. BMJ (Clinical research ed). 2003; 326(7392): 76-7.
24. Moore L, Briery C, Martin R, Hood E, Bofill J, Morrison J. Metformin (M) vs. insulin (I) in A2 diabetics; A randomized clinical trial. American journal of obstetrics and gynecology. 2004;191(6):S8-9.
25. Tieu J, Coat S, Hague W, Middleton P. Diabetes mellitus/impaired glucose tolerance or previous gestational diabetes mellitus (Review).2011.
26. Guyatt G, Rennie D. Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice: AMA press Chicago; 2002. p. 369-84.
27. Alizad jahani S, Majdzade R, Ghorbani M., Khosravi S. Factors influencing the reluctance of insulin therapy in diabetic patients referred to diabetes centers in 2010-2011: a qualitative study. Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders. 2011; 10(5): 520-7.[Persian]
28. Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial. Diabetes research and clinical practice. 2012;98(3):422-9.