

• 论 著 •

二甲双胍和胰岛素在妊娠糖尿病患者中的疗效对比观察及对新生儿的影响研究*

林晓悦, 杨群峰, 万杰君

(广东省东莞市第五人民医院内分泌科, 广东东莞 523900)

摘要:目的 观察二甲双胍和胰岛素在妊娠糖尿病患者的临床治疗效果及对新生儿的影响。方法 取 2012 年 8 月至 2016 年 10 月医院收治妊娠期糖尿病患者 60 例, 采用随机数字方法分为对照组($n=30$)和观察组($n=30$)。对照组采用胰岛素治疗, 观察组在对照组基础上联合二甲双胍治疗, 比较 2 组临床疗效及对新生儿的影响。结果 观察组治疗后空腹血糖、餐后 2 h 血糖、餐后 4 h 血糖水平, 低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组平均糖化血红蛋白水平, 高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组治疗后新生儿窒息、胎儿窘迫、呼吸窘迫、巨大胎儿及早产发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 2 组治疗前胱抑素 C(Cys C)及同型半胱氨酸(Hcy)水平比较差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组治疗后 CysC 及 Hcy 水平低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组治疗后血糖达标所需时间短于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组胰岛素用量少于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 与胰岛素治疗相比, 妊娠糖尿病患者采用二甲双胍治疗效果理想, 能改善新生儿结局, 值得推广应用。

关键词:二甲双胍; 胰岛素; 妊娠糖尿病; 治疗效果; 新生儿

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.12.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)12-1594-03

Comparison of the effects of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus patients and the influence on neonatal*

YANG Xiaoyue, YANG Qunfeng, WAN Jiejun

(Department of Endocrinology, the Fifth Hospital of Dongguan City, Dongguan, Guangdong 523900, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus (DM) patients and their effects on neonates. **Methods** From August 2012 to October 2016, 60 patients with gestational diabetes mellitus were divided into control group ($n=30$) and observation group ($n=30$) by random number method. The control group was treated with insulin and the observation group was treated with metformin on the basis of the control group. The clinical effect and the effect on neonatal were compared between the two groups. **Results** The level of glycosylated hemoglobin in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). In the observation group, the levels of fasting plasma glucose, postprandial blood glucose 2 hours after meals and 4 hours postprandial blood glucose were lower than those in the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in the levels of CysC and Hcy between the two groups before treatment ($P>0.05$). The incidence of fetal distress, respiratory distress, macrosomia and the incidence of premature delivery were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The amount of insulin in the observation group was less than that in the control group ($P<0.05$). The level of CysC and Hcy in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with insulin therapy, metformin could improve the outcome of neonatal patients, which might be worthy to be popularized and used in the treatment of gestational diabetes mellitus.

Key words: metformin; insulin; gestational diabetes mellitus; therapeutic effect; neonatal

妊娠糖尿病是一种特殊的糖尿病,它是指在怀孕期间首次发生或发现的糖尿病,随着人们生活水平的不断提高及饮食方式、习惯的改变,导致妊娠糖尿病发生率呈现上升趋势^[1]。数据显示,妊娠糖尿病发病率已经达到 1.3%~19.9%,严重影响孕妇健康^[2]。患者发病后如果得不到及时有效的治疗对母亲容易引起先兆子痫、早产、羊水过多、感染,严重者甚至会发展为 2 型糖尿病;而对胎儿则能引起宫内发育异常、新生儿畸形、巨大儿、新生儿呼吸窘迫综合征等。因此,加强妊娠期糖尿病的治疗对改善妊娠结局具有重要的意义^[3]。

目前,临床上对于妊娠期糖尿病的治疗方法相对较多,包括医学营养治疗、药物降糖治疗及胰岛素治疗。医学营养治疗主要是对妊娠期糖尿病患者进行预防教育、自我管理,是通过

饮食控制、个体化的原则保证母婴能摄入适宜的能量和营养,从而能保证患者血糖稳定^[4]。但是,对于血糖水平持续较高者,降糖效果欠佳,难以有效地改善妊娠结局。药物降糖也是妊娠期糖尿病患者中常用的降糖方法,但是口服降糖药物是否能通过胎盘屏障以及是否会增加胎儿畸形率尚缺乏定论,使得临床不推荐采用。文献报道显示,妊娠糖尿病患者采用二甲双胍治疗效果理想,提高患者血糖控制率,改善妊娠结局,但是该结论尚未得到进一步证实^[5]。为了探讨二甲双胍和胰岛素在妊娠糖尿病患者的临床治疗效果及对新生儿的影响,本研究对 60 例妊娠期糖尿病患者进行了研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 取 2012 年 8 月至 2016 年 10 月医院收治妊

* 基金项目:广东省东莞市科技项目(20131051010006)。

作者简介:林晓悦,男,副主任医师,主要从事糖尿病、甲状腺疾病研究。

娠期糖尿病患者 60 例,采用随机数字方法分为对照组和观察组。对照组 30 例,年龄 21~40 岁,平均(30.41±5.36)岁,孕周 24~27 周,平均(26.31±3.12)周,其中 19 例初产妇,11 例经产妇。观察组 30 例,年龄 20~41 岁,平均(30.03±5.31)岁,孕周 23~28 周,平均(25.98±3.03)周,其中 21 例初产妇,9 例经产妇。纳入标准:(1)符合人民卫生出版社第七版妇产科学教材妊娠期糖尿病的临床诊断标准;(2)均经过 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)检查得到确诊^[6]。排除标准:(1)排除不符合妊娠糖尿病临床诊断标准者;(2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者;(3)排除多囊卵巢综合征、双胎妊娠、妊娠高血压及自然流产者。2 组患者年龄、孕周及孕产情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

2 组入院后完善相关检查,加强每一位患者健康教育、饮食控制,正确地指导孕妇运动,积极指导孕妇加强产前监测,每天定点监测血糖水平,并根据血糖波动情况及时调整饮食及运动,加强孕妇孕期保健,监测胎儿情况,定期监测胎心^[7]。同时,妊娠期糖尿病孕妇应在 35 周左右住院待产,妊娠 37~38 周选择终止妊娠,在全面了解胎儿成熟情况后终止妊娠。对照组采用胰岛素治疗方法:患者在三餐前给予皮下注射短效胰岛素(重组人胰岛素注射液,珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,国药准字 S20100015),临近分娩前给予中效胰岛素(精蛋白重组人胰岛素注射液,珠海联邦制药股份有限公司中山分

公司,国药准字 S20090030)治疗,治疗时密切观察患者血糖水平,并依据血糖水平调整胰岛素剂量,每天最大剂量≤88 U。观察组二甲双胍治疗方法:每天餐后口服 1 g 盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370),治疗过程中采用“7 点”血糖监测法了解患者血糖波动情况,连续治疗 7 d^[8]。

1.3 观察指标 (1)血糖水平。观察 2 组患者治疗后血糖水平变化情况,包括空腹血糖、餐后 2 h 血糖、餐后 4 h 血糖、平均糖化血红蛋白水平。(2)新生儿并发症。观察 2 组治疗后新生儿并发症发生率,包括新生儿窒息、胎儿窘迫、呼吸窘迫、巨大胎儿及早产;(3)胱抑素 C(Cys C)及同型半胱氨酸(Hcy)水平。采用酶联免疫吸附试验检测 2 组 Cys C 水平;采用免疫比浊法检测 2 组 Hcy 水平,相关操作步骤必须严格遵循仪器、试剂盒操作说明进行^[9]。(4)血糖达标所需时间及胰岛素用量。观察 2 组治疗后血糖达标所需时间及胰岛素用量情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件处理,计数资料比较行卡方检验,采用例数和百分率表示,计量资料行 t 检验,采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者治疗后血糖水平变化情况比较 观察组治疗后空腹血糖、餐后 2 h 血糖、餐后 4 h 血糖水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组平均糖化血红蛋白水平高于对照组,差异与统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组治疗后血糖水平变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	空腹血糖(mmol/L)	餐后 2 h 血糖(mmol/L)	餐后 4 h 血糖(mmol/L)	平均糖化血红蛋白(%)
观察组	30	4.63±1.32	6.47±0.89	4.38±0.48	15.64±0.49
对照组	30	8.79±2.12	12.31±0.98	10.51±1.42	6.83±0.84
<i>t</i>	—	18.294	20.416	19.385	21.582
<i>P</i>	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:—表示无数据。

2.2 2 组治疗后新生儿并发症发生率情况比较 观察组治疗后新生儿窒息、胎儿窘迫、呼吸窘迫、巨大胎儿及早产发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 2 组治疗前、后 CysC 及 Hcy 水平比较 2 组治疗前 CysC 及 Hcy 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 CysC 及 Hcy 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 2 组治疗后妊娠结局情况比较[n (%)]

组别	<i>n</i>	新生儿窒息	胎儿窘迫	呼吸窘迫	巨大胎儿	早产
观察组	30	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	1(3.33)
对照组	30	1(3.33)	2(6.67)	2(6.67)	1(3.33)	3(10.00)
χ^2	—	6.946	5.361	7.035	4.385	5.771
<i>P</i>	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:—表示无数据。

2.4 2 组治疗后血糖达标所需时间及胰岛素用量比较 观察组治疗后血糖达标所需时间短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后胰岛素用量少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 3 2 组治疗前后 CysC 及 Hcy 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)		Hcy(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	30	14.21±4.36	8.19±2.15	1.34±0.31	0.72±0.18
对照组	30	14.63±4.53	9.93±2.41	1.36±0.35	0.94±0.19
<i>t</i>	—	1.029	18.491	0.993	20.441
<i>P</i>	—	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:—表示无数据。

表 4 2 组治疗后血糖达标所需时间及胰岛素用量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血糖达标所需时间(d)	胰岛素用量(U/d)
观察组	30	3.61±1.21	35.31±8.36
对照组	30	9.43±3.12	43.51±10.25
<i>t</i>	—	19.461	20.941
<i>P</i>	—	<0.05	<0.05

注:—表示无数据。

3 讨 论

妊娠糖尿病是临床上常见的疾病,该疾病诱因相对较多,

主要是由于孕妇在妊娠期大量饮食造成营养过剩,引起机体内的孕激素水平发生变化,导致引起胰岛素敏感性降低。同时,妊娠糖尿病的发生容易引起机体内胰岛素水平不足,且随着妊娠的不断延迟,导致患者内分泌功能发生紊乱^[10]。此外,患者由于持续血糖升高容易增加血管疾病发生率,严重者甚至会引起妊娠高血压疾病。另一方面,持续高血糖容易增加羊水、早产发生率,增加孕妇顺产难度。常规方法以胰岛素治疗为主,该方法虽然能改善患者症状,但是部分患者容易产生胰岛素抵抗,难以达到预期的治疗效果^[11]。

近年来,二甲双胍在妊娠期糖尿病患者中得到应用,且效果理想。本研究中,观察组治疗后空腹血糖、餐后 2 h 血糖、餐后 4 h 血糖水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组平均糖化血红蛋白水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。二甲双胍是临床上常用的降糖药物,该药物属于是一种口服药物,通过延缓葡萄糖摄取,能增加组织胰岛素敏感性与利用率^[12]。同时,患者服用二甲双胍后药物能降低机体内肝糖原水平,降低脂肪酸的氧化,有效的维持患者血糖,并且药物能提高胰岛素介导的肌肉对血糖的摄入,但是不会引起胎儿畸形,药物安全性较高。本研究中,观察组治疗后新生儿窒息、胎儿窘迫、呼吸窘迫、巨大胎儿及早产发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。由此看出,二甲双胍能有效地控制患者血糖,改善妊娠结局,提高临床治疗效果,促进患者早期恢复。

Hcy 是蛋氨酸的代谢中间产物,该物质在人体中能维持体内含硫氨基酸水平变化情况,妊娠糖尿病患者由于体内长期血糖异常容易造成过度排尿,增加水溶性 B 族维生素、叶酸的大量流失,从而引起 Hcy 水平的升高^[13]。文献报道显示,Hcy 水平的提高容易导致胰岛素敏感性下降,从而对新生儿产生一定的影响。CysC 则能引起炎症因子水平的提高,能直接参与妊娠糖尿病引起的血管损伤^[14]。同时,妊娠糖尿病患者发病后还能抑制 Hcy 的分解,从而进一步促进 Hcy 水平的提高。临床上,妊娠糖尿病患者采用二甲双胍治疗效果理想,药物能持续改善患者血糖水平,从而能降低 CysC 及 Hcy 水平。本研究中,2 组治疗前 CysC 及 Hcy 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 CysC 及 Hcy 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。但是,部分学者认为^[15],长时间服用二甲双胍能对母体产生不利反应,患者治疗时应根据每一位患者实际情况调整治疗药物。同时,患者在药物干预的同时还可以对患者进行运动、营养等综合治疗,发挥不同治疗方案优势,达到优势互补,缩短血糖达标所需的时间,减少胰岛素使用剂量,提高临床治疗效果,促进患者早期恢复。本研究中,观察组治疗后血糖达标所需时间短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后胰岛素用量少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,与胰岛素治疗相比,妊娠糖尿病患者采用二甲双胍治疗效果理想,能改善新生儿结局,值得推广应用。

参考文献

[1] 吕春风,于珮,周赛君,等.沙格列汀联合二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病患者的疗效及安全性[J].中华糖尿病杂

志,2013,5(12):759-762.
[2] 刘波.利拉鲁肽与格列美脲联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病疗效比较[J].中国老年学杂志,2013,33(6):1396-1397.
[3] 崔荣岗,苏秀海,李文东,等.利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病 40 例疗效分析[J].临床内科杂志,2013,30(8):528-529.
[4] 李洁,王扬天,许一新,等.二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者中加用利拉鲁肽的临床效果观察[J].中国综合临床,2013,29(6):612-614.
[5] 刘渤.二甲双胍对糖尿病患者 BG、Ins、PAI-1 及血脂水平变化的影响分析[J].国际生物医学工程杂志,2015,38(3):168-171.
[6] Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders[J]. Hepatology, 2012, 55(3):742-748.
[7] 杨秀红,王新婷,高春斌,等.初诊 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗对尿微量白蛋白的影响[J].河北医药,2012,34(19):2986-2987.
[8] 李淑娟.克罗米芬联合妈富隆和安体舒通治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床观察[J].中国现代药物应用,2014,8(24):73.
[9] 刘青青,王姣珍,马海芬.达英-35 联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的临床疗效观察[J].中国现代医生,2013,51(36):46-48.
[10] Spathis A, Booth S, Grove S, et al. Teenage and young adult cancer-related fatigue is prevalent, distressing, and neglected; it is time to intervene. a systematic literature review and narrative synthesis[J]. J Adolesc Young Adult Oncol, 2015, 4(1):3-17.
[11] 杨颖,王金敏,彭书苹,等.多囊卵巢综合征与不孕的诊治进展及个体化治疗疗效的临床研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2014,17(10):1568-1570.
[12] 杨春灵.炔雌醇醋酸环丙孕酮联合二甲双胍治疗肥胖型 PCOS 的疗效[J].临床医药文献电子杂志,2015,2(6):1097-1098.
[13] 何春红,邓玲.综合治疗对多囊卵巢综合征患者妊娠结局的影响[J].临床医学工程,2015,22(3):331-332.
[14] Harrison CL, Lombard CB, Strauss BJ, et al. Optimizing healthy gestational weight gain in women at high risk of gestational diabetes: a randomized controlled trial[J]. Obesity (Silver Spring), 2013, 21(5):904-909.
[15] 卢永军,阮祥燕,田玄玄,等.多囊卵巢综合征综合治疗对妊娠结局的影响[J].首都医科大学学报,2014,35(4):428-432.

(收稿日期:2017-01-24 修回日期:2017-03-28)