doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.04.028

❖临床研究❖

不同类型胰岛素治疗妊娠期糖尿病的效果及对妊娠结局的影响

陈海燕,严晓瑞,潘娜娜,徐运川
(安徽医科大学附属六安医院·六安市人民医院妇产科,安徽 六安 237005)

【摘要】**目的:** 探讨不同胰岛素治疗妊娠期糖尿病(GDM)的效果及对妊娠结局的影响。**方法:** 选取 104 例 GDM 患者为研究对象,按照治疗方式不同分为对照组和研究组,每组各 52 例。对照组患者给予门冬胰岛素治疗;研究组患者给予门冬胰岛素+地特胰岛素治疗,两组均连续治疗至分娩前。比较两组患者治疗疗效;治疗前及治疗 7 d 后两组血糖控制情况[空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2 hPG)]、血糖达标时间(FPG 达标、2 hPG 达标、FPG 和 2 hPG 均达标)、血糖波动情况;治疗前及治疗 1、4 及 8 周后两组生化指标[糖化血红蛋白(HbA1c)水平、胱抑素 C(Cys-C)、超氧化物歧化酶(SOD)水平];妊娠结局和不良反应发生情况,随访至分娩结局。**结果:** 治疗后,两组 FPG、2 hPG 均低于治疗前,研究组较对照组下降明显($P<0.05$);研究组 FPG 达标、2 hPG 达标及 FPG 和 2 hPG 均达标时间均短于观察组($P<0.05$)。两组血糖波动情况,SDBG 及 PPGE 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 1、4、8 周后,研究组 HbA1c 水平均低于对照组($P<0.05$)。两组患者 Cys-C 水平无统计学差异($P>0.05$),研究组患者 SOD 水平高于对照组($P<0.05$)。两组不良妊娠结局及不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$),但研究组新生儿低血糖及剖宫产率高于对照组($P<0.05$)。**结论:** 门冬胰岛素联合地特胰岛素治疗 GDM 更快有效控制患者血糖,改善妊娠结局,减轻氧化应激反应与肾损伤,治疗 GDM 更有优势。

【关键词】妊娠期糖尿病;长效胰岛素;短效胰岛素;血糖;妊娠结局
【中图分类号】R714.25 【文献标志码】A

Effect of different types of insulin in treating gestational diabetes mellitus and influence on pregnancy outcomes

CHEN Hai-yan, YAN Xiao-rui, PAN Na-na, XU Yun-chuan
(*Department of Obstetrics and Gynaecology, Lu'an Hospital of Anhui Medical University, Lu'an People's Hospital, Lu'an* 237005, *Anhui, China*)

【**Abstract**】**Objective**: To explore the effect of different types of insulin in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM) and the influence on pregnancy outcomes. **Methods**: 104 patients with GDM were divided into control group (insulin aspart) and study group (insulin aspart + insulin detemir) according to different treatment methods, 52 cases in each group. Both groups were treated continuously until delivery. At baseline and 7days after treament, the two groups were compared for blood glucose control [fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG)], the time to achieve glycemic target (FPG and 2 hPG alone or both) and glycemic fluctuation. The efficacy, glycated hemoglobin (HbAlc) levels, biochemical indicators [cystatin C (Cys-C), and superoxide dismutase (SOD) levels] before treatment and after 1, 4 and 8 weeks of treatment, pregnancy outcomes and adverse reactions were compared between the two groups. **Results**: After treatment, FPG and 2 hPG in both groups were lower than before treatment, and the study group was significantly lower than the control group ($P<0.05$). The time to reach FPG and 2 hPG target, either alone or both, were shorter in the study group than in the control group ($P<0.05$). Two groups of blood glucose fluctuations, SDBG and PPGE contrast, there was no significant difference ($P>0.05$). After treatment for one week, four weeks and eight weeks, the levels of HbAlc in study group were lower than those in control group ($P<0.05$), and the time of blood glucose reaching the standard was shorter than that in control group ($P<0.05$). There was no statistical significance in Cys-C level between both groups ($P>0.05$), and the study group had higher SOD level ($P<0.05$). The adverse pregnancy outcomes and adverse reactions revealed no statistical differences ($P>0.05$), but the rates of hypoglycemia and cesarean section were higher in study group ($P<0.05$). **Conclusion**: Insulin aspart combined with insulin detemir has significant eficacy in the treatment of GDM. It can effectively control the blood glucose of pa- tients, improve the pregnancy outcomes, reduce oxidative stress and kidney injury, and has more advantages in glycemic control among GDM patients.

作者简介: 陈海燕(1987-),女,硕士,主治医师。E-mail:ahchenhy1987@163.com
通讯作者: 徐运川。E-mail:450859040@qq.com

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Insulin aspart ; Insulin detemir; Blood glucose; Pregnancy outcomes

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期间首次发生的糖尿病或糖耐量异常。GDM 可显著增加病理妊娠及围产儿的患病率。不良妊娠结局随血糖的升高及异常时间的延长而增高,影响母儿近、远期健康。近期如:流产、早产、高血压、产后出血、剖宫产,胎儿畸形、胎儿生长受限、胎儿窘迫、胎死宫内、巨大儿、新生儿低血糖、新生儿高胆红素血症等;胎儿远期如:成年后肥胖、糖尿病患病风险增加[2-3]。胰岛素是大分子物质,无法通过胎盘,是孕期控制血糖的首选治疗方法[4]。不同胰岛素药效时间不相同,短效的代表药物门冬胰岛素能很好地控制餐后增高的血糖,而长效的代表药物地特胰岛素可以很好地减少 24 h 内血糖波动。目前,控制 GDM 的病情的方法较多,GDM 管理指南也缺乏共识。本研究拟探讨不同胰岛素对 GDM 的血糖控制疗效及妊娠结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月在六安市人民医院产科收治的 104 例 GDM 并分娩者为研究对象,按治疗方式不同分为对照组和研究组,每组各 52 例。本研经院伦理委员会审核批准,患者及家属知情同意并签同意书。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)确诊 GDM[5]经控制饮食后反复出现酮症、或血糖达标但出现体重下降、或控制饮食 + 合理运动后血糖不达标者;(2)自然受孕的单胎妊娠;(3)生命体征稳定,配合度高;(4)知情同意最终在我院分娩者;(5)年龄 18 ~ 35 岁。排除标准:(1)孕前即诊断为糖尿病、特殊类型糖尿病及糖耐量异常者;(2)GDM 急性并发症者;(3)重要脏器功能不全者;(4)孕前有高血压者;(5)合并其他内分泌疾病、内科疾病及产科并发症者;(6)服用特殊药物、影响糖代谢者。

1.2 方法

对照组患者给予门冬胰岛素注射液(甘李药业股份有限公司),从小剂量起始 0.5 ~ 1.0 U/kg 于三餐前皮下注射。依据患者血糖控制情况调整剂量。研究组在对照组基础上,睡前予地特胰岛素注射液[诺和诺德(中国)制药有限公司]0.1 ~ 0.2 U/kg 皮下注射,依据患者血糖控制情况调整剂量。两组患者均连续治疗至分娩前。

表 1 两组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s$, n(%)]

组别	年龄(岁)	孕周(周)	产次		空腹血糖(FPG)(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	孕前体质量指数(kg/m^2)
			初产妇	经产妇			
对照组(n=52)	27.51±4.64	26.27±2.04	19(36.54)	33(63.46)	5.78±1.56	7.64±2.27	23.81±1.32
研究组(n=52)	27.37±4.56	26.34±2.09	18(34.62)	34(65.38)	5.94±1.64	7.48±2.16	23.69±1.53
t/χ^2 值	0.155	0.173	0.042		0.275	0.312	0.428
P 值	0.877	0.863	0.837		0.784	0.627	0.669

1.3 评估方法及标准

(1)治疗前及治疗后通过采集孕妇外周静脉血 5 mL 及毛细血管全血指尖血糖检测(三诺),使用全自动生化分析仪测定清晨 7 am 空腹血糖(FPG),三餐后 2 小时血糖(2 hPG)],亲和层析法测 HbA1c 水平(上海酶联公司)。免疫比浊法检测胱抑素 C(Cys-C)、化学发光法检测超氧化物歧化酶(SOD)水平(上海酶联公司),连续 3 d 取平均值。FPG 的标准为 <5.3 mmol/L,避免夜间血糖 <3.3 mmol/L,2 hPG 达标标准 <6.7 mmol/L,HbA1c 控制目标为 <6%[6-7]。妊娠结局和不良反应发生情况。(2)观察指标:治疗前、治疗 7 d 后观察孕妇血糖控制水平(FPG、2 hPG),对比两组血糖达标时间(FPG 达标、2 hPG 达标、FPG 和 2 hPG 均达标),以及血糖达标后的波动情况。治疗前及治疗 1、4、8 周后生化指标(HbA1c、Cys-C、SOD)的控制水平,妊娠结局和不良反应发生情况。(3)妊娠结局:包括分娩孕周、新生儿出生体重、胎膜早破、妊娠期高血压、新生儿呼吸窘迫、新生儿低血糖、新生儿高胆红素血症、巨大而及剖宫产等情况。(4)不良反应发生情况:包括 Somogy 现象、患者孕期血糖低于 3.3 mmol/L、胰岛素水肿、局部反应等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖控制情况比较

治疗 7 d 后,两组 FPG、2 hPG 均下降,研究组下

降程度大于对照组(χ^2 = 5.283,P = 0.022)。见表2。

表2　两组血糖控制情况比较[$\bar{x} \pm s$]

时间	FPG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)
治疗前		
对照组(n = 52)	5.78 ± 1.56	7.64 ± 2.27
研究组(n = 52)	5.94 ± 1.64	7.48 ± 2.16
治疗7 d后		
对照组(n = 52)	5.44 ± 1.34*	6.24 ± 1.49*
研究组(n = 52)	5.20 ± 1.12	6.02 ± 1.25

*P < 0.05,与对照组比;#P < 0.05,与同组治疗前相比。

2.2　两组患者血糖达标时间比较

治疗后,研究组FPG达标、2 hPG达标、FPG和2 hPG均达标时间都短于对照组(P < 0.05)。见表3。

2.3　血糖达标后,两组患者血糖波动情况比较

患者血糖达标后,两组患者血糖水平标准差(SDBG)、餐后血糖波动幅度(PPGE)比较,差异无统计学意义(P > 0.05),见表4。

2.4　两组患者生化指标比较

治疗1、4、8周后,两组生化指标对比。治疗前,两组患者HbA1c、Cys-C、SOD水平比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。治疗后,两组HbA1c、Cys-C水平水平较治疗前均降低(P < 0.05),但组间差异无统计学意义(P > 0.05)。SOD水平较治疗前均升高(P < 0.05),且研究组高于对照组(P < 0.05)。见表5。

表3　两组血糖达标时间比较[$\bar{x} \pm s$,d]

组别	FPG达标	2 hPG达标	FPG和2 hPG均达标
对照组(n = 52)	5.64 ± 1.64	6.60 ± 1.89	7.38 ± 1.56
研究组(n = 52)	4.50 ± 1.22	5.34 ± 1.45	5.12 ± 1.39
t值	4.002	5.238	4.737
P值	<0.001	<0.001	<0.001

表4　两组血糖波动比较[$\bar{x} \pm s$,mmol/L]

组别	1周		4周		8周	
	SDBG	PPGE	SDBG	PPGE	SDBG	PPGE
对照组(n = 52)	2.34 ± 0.57	3.01 ± 0.44	1.92 ± 0.45	2.53 ± 0.27	1.73 ± 0.39	2.24 ± 0.32
研究组(n = 52)	2.15 ± 0.46	2.43 ± 0.38	1.72 ± 0.29	2.15 ± 0.19	1.71 ± 0.27	1.9 ± 0.26
Z值	-0.761	-0.302	-0.201	-0.824	-0.753	-0.937
P值	0.092	0.085	0.170	0.257	0.065	0.143

表5　两组患者生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	治疗前	治疗后1周	治疗后4周	治疗后8周
HbA1c(%)				
对照组(n = 52)	6.53 ± 0.45	6.25 ± 0.42	5.71 ± 0.39	5.54 ± 0.31
研究组(n = 52)	6.44 ± 0.39*	6.12 ± 0.37	5.48 ± 0.33	5.37 ± 0.29
Cys-C(mg/L)				
对照组(n = 52)	0.87 ± 0.14	0.81 ± 0.16	0.79 ± 0.21	0.76 ± 0.18
研究组(n = 52)	0.89 ± 0.16*	0.74 ± 0.15	0.71 ± 0.17	0.73 ± 0.15
SOD(U/mL)				
对照组(n = 52)	63.55 ± 8.71	89.20 ± 19.87	95.57 ± 20.17	92.31 ± 17.82
研究组(n = 52)	63.88 ± 8.05*	113.31 ± 22.28	125.63 ± 21.73	121.45 ± 20.39

*P > 0.05,同组间相比;P < 0.05,与同组治疗前相比。

2.5　两组患者妊娠结局比较

治疗后,两组患者妊娠结局总发生率差异无统计学意义(P > 0.05),但研究组新生儿低血糖及剖宫产率高于对照组(P < 0.05)。见表6。

2.6　两组患者不良反应发生情况比较

两组患者治疗期间均未出现低血糖、胰岛素水肿、Somogy现象,仅对照组2例(3.85%)、研究组1例(1.92%)患者出现注射部位皮下硬结,更换注射部位,并对硬结局部热敷、按摩后恢复。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。

表6　两组患者妊娠结局比较[$\bar{x} \pm s$,n(%)]

组别	分娩孕周(周)	新生儿体重(Kg)	妊娠期高血压	新生儿呼吸窘迫	胎膜早破	新生儿低血糖	新生儿高胆红素血症	巨大儿	剖宫产
对照组(n = 52)	37.95 ± 0.88	3.55 ± 0.71	7(13.46)	2(3.85)	5(9.62)	1(1.92)	3(5.77)	7(13.46)	16(30.77)
研究组(n = 52)	38.61 ± 0.92	3.68 ± 0.59	4(7.69)	1(1.92)	4(7.70)	3(0.58)	2(3.85)	6(11.54)	19(36.53)
χ^2值	0.243	0.752	1.018	0,136	1.152	0.426	0.793	2.162	3.522
P值	0.673	0.286	0.094	0.821	0.141	0.089	0.624	0.083	0.033

3　讨论

随着社会的发展,GDM筛查与诊断的标准化及普及化,GDM发病率明显上升。本研究结果显示,治疗后,观察组患者FPG、2 hPG、HbA1c低于对照组(P < 0.05),且血糖达标时间短于对照组(P < 0.05),两组血糖波动均不大(P > 0.05),但研究组更快速、稳定地控制血糖水平。说明门冬胰岛素联

合地特胰岛素治疗 GDM 效果更好,能有效稳定控制血糖。门冬胰岛素作用属于速效胰岛素,在给药 10 ~ 20 min 内迅速起效,最大作用时间为注射后 1 ~ 3 h,作用持续时间为 3 ~ 5 h[8]。因此,门冬胰岛素可模拟生理状态下进餐增高分泌,控制餐后血糖。但也有研究[9]提出,门冬胰岛素易受胰岛素抵抗(IR)的影响,治疗存在局限性。而地特胰岛素是近年兴起的新型胰岛素,是一种可溶性长效人胰岛素,进入人体皮下组织后仍可以继续保持溶液状态,并在组织中缓慢扩散,延长被组织吸收时间,延长药物作用时间,可达约 24 h。模拟正常人生理状态下胰岛素的基础分泌,发挥持续、稳定、良好地控糖作用。以上两种药物的联合使用可实现优势互补,有利于缩短血糖达标时间,更快速让血糖趋于稳定,更快改善血液中 HbA1c、Cys-C 及 SOD 水平。

已有证据[10]表明,孕期过度的氧化应激反应可破坏体内氧化-抗氧化平衡,造成胎盘缺血缺氧,从而导致宫内窘迫、早产等不良妊娠结局。人体主要的氧化应激产物包括血清 SOD,随着机体氧化应激反应增强,伴随着自由基氧化损伤加剧,机体内血清 SOD 及活力随之下降。而 Cys-C 是早期肾脏受损标志物,可用于预测、评估肾功能,在血清中的表达水平与糖尿病肾病发生、发展相关[11]。与视网膜病变关系密切[12]。本研究进一步分析发现,治疗后,两组患者 Cys-C 水平均降低($P < 0.05$),但组间差异无统计学意义($P > 0.05$),而研究组患者 SOD 水平高于对照组($P < 0.05$);两组患者不良妊娠结局总发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),但研究组患者剖宫产率低于对照组($P < 0.05$),说明门冬胰岛素联合地特胰岛素治疗 GDM 能减轻氧化应激反应与改善肾功能,对改善妊娠结局也具有一定作用。治疗期间,对照组仅 2 例、研究组仅 1 例产妇在注射部位发生皮下硬结,更换注射部位,并对硬结局部热敷、按摩后恢复,提示门冬胰岛素联合地特胰岛素治疗 GDM 安全性较高。

综上,门冬胰岛素联合地特胰岛素在血糖达标后控制血糖稳定及妊娠结局方面,较单用门冬胰岛素无明显优势。但联合治疗能更快速、稳定地控制 GDM 患者血糖,更好地改善 SOD 的血液水平,能一定程度上降低新生儿低血糖的发生,减轻氧化应激反应与肾损伤,安全性高,值得推广应用。

参考文献

[1] Malaza N, Masete M, Adam S, *et al*. A systematic review to compare adverse pregnaney outcomes in women with pregestational diabetes and gestational diabetes[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022, 19(17): 10846.

[2] Mistry SK, Das Gupta R, Alam S, *et al*. Gestational diabetes mellitus(GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: a systematic review[J]. Endocrinology, Diabetes &Metabolism, 2021, 4(4): e00285.

[3] Lowe WLJr, Scholtens DM, Kuang A, *et al*. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study(HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism[J]. Diabetes Care, 2019, 42(3): 372 - 380.

[4] Ghomian N, Vahed SHM, Firouz S, *et al*. The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(4): 4695-4701.

[5] 魏玉梅,杨慧霞.《妊娠期高血糖诊治指南(2022)》给基层管理带来的启示[J].中华全科医师杂志, 2022, 21(7): 605 - 608.

[6] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会,中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会.妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第一部分][J].中华妇产科杂志, 2022, 57(1): 3 - 12.

[7] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会,中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会.妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第二部分][J].中华妇产科杂志, 2022, 57(2): 81 - 90.

[8] 何文慧,刘风伟,段艳芳,等.门冬胰岛素联合二甲双胍治疗妊娠期糖尿病临床观察[J].中国药业, 2023, 32(22): 108 - 111.

[9] 葛慧慧,方朝晖,付金强.门冬胰岛素联合不同剂量维生素 D 对 GDM 患者糖脂代谢、胰岛素抵抗及分娩结局的影响[J].中国计划生育学杂志, 2023, 9(7): 1542 - 1545, 1550.

[10] Joo EH, Kim YR, Kim N, *et al*. Efect of endogenic and exogenic oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(18): 10122.

[11] 裴晓莎,秦洁.糖尿病肾脏疾病患者血清胱抑素 C 与胰岛素抵抗相关性的研究[J].中国糖尿病杂志, 2023, 31(3): 177 - 180.

[12] 孔蕾.2 型糖尿病患者血清胱抑素 C 水平与糖尿病视网膜病变的相关性研究[D].济宁:济宁医学院, 2023.

(**收稿日期**:2023 - 11 - 28 **修回日期**:2024 - 01 - 22)