

门冬胰岛素联合地特胰岛素治疗妊娠糖尿病的疗效

王静¹, 陈亚东¹, 张建平²

(1.射阳县人民医院内分泌科, 江苏 射阳 224300;

2.西安工会医院药剂科, 陕西 西安 710100)

摘要:目的 观察门冬胰岛素联合地特胰岛素治疗妊娠糖尿病(GDM)的疗效。方法 选取2018年10月-2020年10月射阳县人民医院收治的GDM孕妇80例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和联合组,各40例。对照组给予门冬胰岛素治疗,联合组在对照组基础上联合地特胰岛素治疗,比较两组血糖水平、血糖恢复正常时间、胰岛素抵抗情况、脂肪因子及分娩结局。结果 联合组用药后14 d FPG、HOMA-IR、LEP、ADP、RBP4、HbA1c水平低于对照组,HOMA-β水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组2hPG、FINS水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。联合组FPG、2hPG及双指标恢复正常时间短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组不良分娩结局发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 门冬胰岛素联合地特胰岛素治疗GDM效果确切,可改善患者血糖水平,降低胰岛素抵抗作用,优化分娩结局。

关键词:妊娠糖尿病;地特胰岛素;门冬胰岛素;胰岛素抵抗;分娩结局

中图分类号:R714.256

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.19.042

文章编号:1006-1959(2021)19-0155-03

Efficacy of Insulin Aspart and Insulin Detemir in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus

WANG Jing¹, CHEN Ya-dong¹, ZHANG Jian-ping²

(1.Department of Endocrinology, Sheyang County People's Hospital, Sheyang 224300, Jiangsu, China;

2.Department of Pharmacy, Xi'an Trade Union Hospital, Xi'an 710100, Shaanxi, China)

Abstract: Objective To observe the effect of insulin aspart and insulin detemir in treatment of gestational diabetes mellitus. Methods A total of 80 cases of GDM pregnant women who were treated in Sheyang County People's Hospital from October 2018 to October 2020 were selected as research objects, randomly divided into control group and combination group, with 40 cases in each group. The control group was treated with insulin aspart, the combination group was treated with insulin detemir on the basis of the control group. The blood glucose level, blood glucose return to normal time, insulin resistance, fat factor and delivery outcome were compared between the two groups. Results After 14 d of medication, the levels of FPG, HOMA-IR, LEP, ADP, RBP4 and HbA1c in combination group were lower than those in control group, the level of HOMA-β was higher than that in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); while there was no statistically significant difference in 2hPG and FINS between the two groups ($P>0.05$). The level of FPG, 2hPG and two indexes were all restored to normal time in combination group were shorter than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse delivery outcomes between the two groups ($P>0.05$). Conclusion The combined application of insulin aspart and insulin detemir for pregnant women with GDM has an ideal effect, which can improve blood sugar control, reduce insulin resistance, optimize adipokines levels, and improve delivery outcomes.

Key words: Gestational diabetes mellitus; Insulin detemir; Insulin aspart; Insulin resistance; Delivery outcome

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指在妊娠期间发生的不同程度的糖代谢异常,不包括孕前已诊断或已患糖尿病的情况^[1]。GDM可对母婴造成严重危害,临床应提高重视度。饮食控制、规律运动配合药物等综合治疗方案是GDM的常用治疗手段,可达到控制血糖水平,改善妊娠结局的目的^[2]。胰岛素为GDM常用的血糖控制药物,其中门冬胰岛素是一线血糖控制药物。研究发现^[3],门冬胰岛素为一种短效胰岛类似物,单独使用对餐后2h空腹血糖(2hPG)有效,但对空腹血糖(FPG)控制效果较不理想。故临床考虑将门冬胰岛素与其他中长效胰岛素联合使用,以提升血糖控制效果。基于此,本研究探讨门冬胰岛素联合地特胰岛素治疗GDM的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年10月-2020年10月射

阳县人民医院收治的GDM孕妇80例作为研究对象,根据随机数字表法为对照组和联合组,各40例。联合组年龄23~37岁,平均年龄(26.74±2.83)岁;孕周15~29周,平均孕周(20.38±2.35)周;体质指数(BMI)21~29 kg/m²,平均BMI(25.69±2.41)kg/m²;初产妇19例,经产妇21例。对照组年龄22~38岁,平均年龄(26.73±2.91)岁;孕周14~30周,平均孕周(22.30±2.41)周;BMI 23~30 kg/m²,平均BMI(24.75±2.11)kg/m²;初产妇22例,经产妇18例。两组孕龄、孕周、BMI、产妇类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经空腹血糖测定及实验室检查,符合《妇产科学》(第8版)关于GDM的诊断标准^[4]; ②均为单胎妊娠; ③在本院建立孕产妇健康档案。

1.2.2 排除标准 ①合并存在其他代谢性疾病者; ②合并妊娠前患有糖尿病者; ③入院前1个月曾接受过降血糖治疗者; ④合并内分泌障碍或其他严重子宫疾病者。

作者简介:王静(1977.12-),女,江苏射阳县人,本科,副主任医师,主要从事内分泌疾病的研究

通讯作者:张建平(1987.8-),男,河南郸城县人,硕士,主管药师,主要从事临床合理用药研究

1.3 方法 入院后, 两组孕妇均接受基础病治疗, 并改变饮食方式及规律运动, 以控制血糖水平。在此基础上, 对照组给予门冬胰岛素(丹麦诺和诺德公司, 国药准字 S2015001, 规格: 3 ml:300 U)治疗, 三餐前皮下注射, 按体重计 0.5~1.0 U/(kg·d), 用药期间每日使用血糖仪(罗氏卓越型)监测血糖, 5~6 d 遵医嘱调整用药剂量, 每次剂量增加 2~4 U, 至血糖水平恢复正常, 维持用药至分娩。联合组在对照组治疗基础上联合地特胰岛素(丹麦诺和诺德公司, 国药准字 J20140107, 规格: 3 ml:300 U)治疗, 10 U/d 或 0.1~0.2 U/kg, 晚 8 点皮下注射, 用药期间血糖剂量调整及疗程同对照组。

1.4 观察指标 比较两组血糖水平[FPG、2hPG、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血糖恢复正常时间(FPG、2hPG 及双指标恢复正常时间)、胰岛素抵抗情况[胰岛素分泌指数(HOMA-β)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、脂肪因子[内脏瘦素(LEP)、脂肪素(ADP)及视黄醇结合蛋白 4(RBP4)]及分娩结局。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验; 计数资

料以[n(%)]表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖水平比较 两组用药 14 d 后 FPG、HbA1c 水平较用药前降低, 且联合组低于对照组 ($P < 0.05$); 而两组治疗前后 2hPG 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血糖恢复正常时间比较 联合组 FPG、2hPG 及双指标恢复正常时间短于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组胰岛素抵抗情况比较 两组用药后 14 d HOMA-β 水平较用药前上升, HOMA-IR 水平较治疗前下降, 且联合组 HOMA-β 水平高于对照组, HOMA-IR 低于对照组 ($P < 0.05$); 两组用药前后 FINS 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 两组脂肪因子比较 两组用药后 14 d LEP、ADP、RBP4 水平较用药前下降, 且联合组低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组不良分娩结局比较 联合组不良分娩结局总发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 1 两组血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		用药前	用药后 14 d	用药前	用药后 14 d	用药前	用药后 14 d
联合组	40	6.78±1.33	5.26±1.05	9.43±1.57	6.37±1.29	18.05±1.15	14.01±1.01
对照组	40	7.02±1.41	5.98±1.27	9.27±1.62	6.41±1.11	18.19±1.37	16.29±1.35
t		0.314	9.032	0.276	0.473	0.821	7.529
P		0.846	0.000	0.552	0.812	0.468	0.000

表 2 两组血糖恢复正常时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	FPG 恢复正常时间	2hPG 恢复正常时间	双指标恢复正常时间
联合组	40	4.78±3.03	5.62±3.42	6.59±4.11
对照组	40	7.19±3.54	8.81±3.01	10.97±2.85
t		7.066	8.649	12.306
P		0.000	0.000	0.000

表 3 两组胰岛素抵抗情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HOMA-β		FINS (mIU/L)		HOMA-IR	
		用药前	用药后 14 d	用药前	用药后 14 d	用药前	用药后 14 d
联合组	40	38.77±4.06	144.98±11.14	9.04±1.24	8.33±0.42	4.51±0.74	2.03±0.57
对照组	40	39.75±4.11	80.81±8.07	9.13±0.86	8.41±0.39	4.63±0.59	4.15±0.69
t		0.701	22.057	0.299	0.672	0.845	12.332
P		0.618	0.000	0.736	0.403	0.379	0.000

表 4 两组脂肪因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LEP (μg/L)		ADP (mg/L)		RBP4 (nmol/L)	
		用药前	用药后 14 d	用药前	用药后 14 d	用药前	用药后 14 d
联合组	40	6.03±0.82	3.31±0.51	8.96±0.64	5.83±0.37	39.23±1.19	33.26±1.15
对照组	40	5.99±0.85	4.83±0.55	8.62±0.89	7.69±0.45	39.24±1.07	37.84±1.29
t		0.947	4.699	0.346	6.851	0.758	9.645
P		0.172	0.000	0.859	0.000	0.642	0.000

表5 两组不良分娩结局比较[n(%)]

组别	n	剖宫产	胎膜早破	宫内窒息	高胆红素血症	总发生率
联合组	40	2(5.00)	0	1(2.50)	0	3(7.50)*
对照组	40	1(2.50)	1(2.50)	0(0.00)	1(2.50)	3(7.50)

注: * 与对照组比较, $\chi^2=0.180$, $P=0.671$

3 讨论

GDM 的发病率较高, 尤其是有高危因素(GDM 个人史、肥胖、尿糖阳性或有糖尿病家族史)的孕妇发病率更高^[5]。GDM 血糖控制不佳及母体血糖水平过高均可引起胎停、胎儿脏器发育异常、巨大儿或低体重儿等不良分娩结局^[6]。因此, 临床应及时采取有效方式控制孕妇血糖水平。

门冬胰岛素是 GDM 首选用药, 具有较理想的血糖控制效果, 且用药后起效快, 但门冬胰岛素对 FPG 的降糖效果较不明显, 且长期使用, 易引起胰岛素抵抗, 且其抵抗程度随用药时间的延长而加重^[7]。同时, 门冬胰岛素对脂肪因子无明显作用, 甚至可能引起体重增加, 远期疗效受限, 故临床考虑将门冬胰岛素与其他胰岛素联用, 以提升降血糖效果, 优化治疗效果^[8,9]。地特胰岛素为基础胰岛素类似物, 具有脂溶性特征, 其作用持续时间可达 24 h, 且地特胰岛素不会引起体重增加^[10]。研究表明^[11], 地特胰岛素与门冬胰岛素联合使用, 可减少用药剂量, 有效控制血糖水平。本研究结果显示, 两组用药后 14 d FPG、HOMA-IR、LEP、ADP、RBP4、HbA1c 水平均较用药前下降, HOMA- β 水平较用药前上升, 且联合组各指标优于对照组 ($P<0.05$); 联合组 FPG、2hPG 及双指标恢复正常时间短于对照组 ($P<0.05$), 提示与门冬胰岛素单独使用相比, 胰岛素联合用药方案对 GDM 孕妇的血糖控制效果更为理想, 还可提高胰岛素治疗效率, 与厉杨杨等^[12]研究结论类似, 分析原因主要为门冬胰岛素与地特胰岛素联合使用时可发挥协同作用, 结合胰岛素分子及细胞的胰岛素受体, 提升胰岛素利用率^[13], 还可弥补门冬胰岛素作用时间短的不足, 共同促进血糖水平达标^[14,15]。但两组用药前后 2hPG 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 考虑与门冬胰岛素的药物机制有关, 但临床对其尚未完全明确, 有待进一步研究确定。联合组不良分娩结局总发生率低于对照组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 提示联合用药方案具有较高的安全性。本研究尚未明确脂肪因子对血糖的调控机制, 且研究样本量较少、研究时段较短, 故还有待临床进一步研究。

综上所述, 门冬胰岛素联合地特胰岛素治疗 GDM 效果确切, 可改善患者血糖水平, 降低胰岛素抵抗作用, 优化分娩结局。

参考文献:

- [1] 黄好, 贾虹, 王晓霜, 等. 妊娠期糖尿病患者胎盘组织中 miR-NA-508-3p 和 HGF 表达水平及其对滋养细胞胰岛素抵抗的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(1): 187-195.
- [2] 孙蓉, 张娜娜, 齐琪, 等. 血清 Apelin 对中晚期孕妇发生妊娠期糖尿病的影响及其水平变化研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(3): 298-303.
- [3] Abdeltawab A, Zaki ME, Abdeldayem Y, et al. Circulating micro RNA-223 and angiopoietin-like protein 8 as biomarkers of gestational diabetes mellitus[J]. Br J Biomed Sci, 2021, 78(1): 12-17.
- [4] 雋娟, 孙祎赢, 叶彩云, 等. 妊娠期糖尿病合并慢性高血压孕妇胰岛素抵抗水平及其对妊娠结局的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(2): 91-97.
- [5] 胥东, 郑皓宇, 张慕玲. 门冬胰岛素注射液治疗妊娠期糖尿病孕妇的效果及其机制[J]. 中国医药导报, 2020, 17(33): 118-121.
- [6] Skeith AE, Stephens CQ, Nielson CM, et al. History of adolescent birth and diabetes in adulthood: a cross-sectional study of a nationally representative sample of American women[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(5): 714-719.
- [7] 计静, 韩慕, 米阳, 等. 地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗妊娠合并糖尿病孕妇的安全性及有效性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(4): 325-329.
- [8] 徐丽娟, 纪毅梅, 周艳茹, 等. 地特胰岛素联合门冬胰岛素对 GDM 孕妇血糖控制及妊娠结局的影响[J]. 浙江临床医学, 2020, 22(4): 504-506.
- [9] 牛瑞芝, 钱曼丽. 不同胰岛素方案对妊娠期糖尿病孕妇血糖控制和分娩结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(19): 4416-4418.
- [10] 吴红花. 新型胰岛素在妊娠期高血糖孕妇中的应用[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(6): 407-410.
- [11] 何玉兰. 不同胰岛素治疗妊娠期糖尿病的疗效及妊娠结局[J]. 广州医科大学学报, 2019, 47(6): 44-46, 67.
- [12] 厉杨杨, 谷雪梅. 门冬胰岛素联合地特胰岛素对妊娠期糖尿病的临床疗效[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31(2): 239-242.
- [13] Vellanki P, Umpierrez G. Detemir is non-inferior to NPH insulin in women with pregestational type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus[J]. Evid Based Med, 2016, 21(3): 104-105.
- [14] 徐艳芳. 地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗二甲双胍控制不佳的妊娠期糖尿病疗效观察[J]. 中国医学工程, 2020, 28(10): 62-64.
- [15] Koren R, Ashwal E, Hod M, et al. Insulin detemir versus glyburide in women with gestational diabetes mellitus[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(11): 916-919.

收稿日期: 2021-03-19; 修回日期: 2021-03-30

编辑/刘欢