

·世界患者安全日·

# 妊娠期和哺乳期使用口服降糖药二甲双胍的安全性

冯焯 杨慧霞

北京大学第一医院妇产科/妊娠合并糖尿病母胎医学北京市重点实验室,北京 100034

通信作者:杨慧霞,Email: yanghuixia@bjmu.edu.cn

基金项目:北京大学第一医院科研种子基金(2018SF017)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210917-01000

世界卫生组织在2019年5月第七十二届世界卫生大会上将每年9月17日设为世界患者安全日。2021年世界患者安全日的主题是“孕产妇和新生儿的安全照护”,敦促世界各国“现在就行动起来,实现安全、有尊严的分娩”,以提高全球对孕产妇和新生儿安全问题的认识。

妊娠合并糖尿病是一组发病率较高,对妊娠结局影响较大的疾病,包括孕前糖尿病和妊娠中期诊断的妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)”。2015年Zhu等<sup>[1]</sup>的研究显示我国GDM患病率为17.5%。妊娠期母体血糖高会增加巨大儿、肩难产、新生儿低血糖的发生率;妊娠前罹患糖尿病的患者妊娠早期血糖高还会增加胚胎畸形、流产和患心血管疾病的风险<sup>[2-3]</sup>。GDM患者血糖控制不满意,其子代10~14岁时发生空腹血糖受损、糖耐量异常和胰岛素抵抗的概率明显增加<sup>[4]</sup>。

控制GDM患者血糖是改善母体妊娠结局和子代远期预后的重要手段,通过生活方式干预血糖仍不能达标的患者,应接受降糖药物治疗。胰岛素是治疗GDM的一线药物,其有效性和对子代的近远期安全性已得到验证,但存在价格贵、使用不便和需频繁监测血糖水平等缺点,部分患者难以接受,且一些偏远的医疗资源落后地区没有条件使用。近年来国内外陆续有相关指南发布,提出患者因各种原因无法使用胰岛素,可以使用口服降糖药二甲双胍。中华医学会妇产科学分会产科学组与中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组联合制定的《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》<sup>[5]</sup>指出,对于胰岛素用量较大或拒绝应用胰岛素的孕妇,可在知情同意的基础上慎用二甲双胍。《国际妇产科联合会(International Federation of Gynecology and

Obstetrics, FIGO)关于妊娠期糖尿病的倡议:诊断、管理和护理的实用指南》<sup>[6]</sup>指出,胰岛素和二甲双胍用于妊娠中晚期的GDM患者均安全有效,可作为降糖的一线用药。美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists)建议胰岛素作为治疗GDM的一线用药(证据级别A级),若患者因主客观条件无法使用胰岛素(拒绝使用、无法安全注射胰岛素或难以负担胰岛素的费用)时,可使用二甲双胍控制血糖(证据级别B级)<sup>[6]</sup>。由于目前对妊娠期和哺乳期能否将二甲双胍作为一线降糖用药存在争议,二甲双胍妊娠期使用的子代远期安全性仍有待进一步的循证医学证据进行证实,本文拟基于现有证据,谈谈对这一问题的看法。

## 1 妊娠期使用二甲双胍的安全性

近年来有越来越多的前瞻性随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和系统评价对妊娠期应用二甲双胍的有效性和近期安全性进行了探讨。Rowan等<sup>[7]</sup>通过二甲双胍治疗GDM临床试验(Metformin in Gestational Diabetes Trial, MiG试验)对比了二甲双胍和胰岛素用于GDM的有效性和近期安全性,结果显示应用二甲双胍(单用或联用胰岛素)的患者与单用胰岛素的患者比较,不良妊娠结局无明显增加。此外,多项随机对照试验<sup>[8-11]</sup>和系统评价<sup>[12-18]</sup>也证实使用二甲双胍(单用或联用胰岛素)的GDM患者血糖控制情况和妊娠结局与单用胰岛素的患者相似,二甲双胍还可减少患者妊娠期体重增加和低血糖发生率,较胰岛素更具优势<sup>[10, 12]</sup>。

二甲双胍妊娠期使用时可以通过胎盘到达胎儿体内,达到与母体相似的血药浓度<sup>[19]</sup>,故子代的

远期安全性是关注的焦点。Rowan 等<sup>[20]</sup>对在澳大利亚和新西兰 10 个医院进行 MiG 试验的受试者子代进行随访,结果显示二甲双胍组子代 2 岁时上臂中部周径、肩胛下皮褶、肱二头肌皮褶厚度较胰岛素组子代明显增加,但 2 组子代体脂率、腹围、总脂肪量等差异均无统计学意义,研究者推测二甲双胍组子代内脏脂肪量可能较低,提示二甲双胍可能改善了子代的脂肪分布,对代谢有潜在益处。其后,他们对 MiG 试验中澳大利亚阿德莱德市和新西兰奥克兰市受试者子代随访至 7~9 岁,结果显示二甲双胍组与胰岛素组受试者子代 7~9 岁时总体脂率、腹部体脂率和各项代谢指标(如空腹血糖、糖化血红蛋白、三酰甘油、胆固醇)均相似(均  $P > 0.05$ ),但其中奥克兰市患者中二甲双胍组子代的体重、上臂脂肪量和腰围身高比较胰岛素组均显著增加( $P < 0.05$ ),而阿德莱德市患者两组子代相应指标则无明显差异<sup>[21]</sup>。Ijäs 等<sup>[22]</sup>对二甲双胍和胰岛素治疗 GDM 随机研究的随访结果显示,二甲双胍组和胰岛素组子代 18 月龄时的体重指数、运动发育情况、社交、情感、语言发育情况、理解能力等差异均无统计学意义。Terti 等<sup>[23]</sup>的随访研究结果显示,二甲双胍组与胰岛素组 GDM 患者的男性子代 33~85 月龄时睾丸体积、腰臀比、体重指数、身高和体重等差异均无统计学意义。基于现有的 RCT 研究和随访研究,尚未发现二甲双胍对子代的明确不良反应。但还需更多高质量的临床试验进一步验证。

## 2 哺乳期使用二甲双胍的安全性

哺乳期使用二甲双胍的产妇,其乳汁中的二甲双胍水平较低,婴儿摄取的二甲双胍量约为校正体重后母体药物剂量的 0.28%~1.08%<sup>[24-26]</sup>。通常认为婴儿摄取的药物剂量在母体药物剂量 10% 以下时,没有药理学作用<sup>[27]</sup>。母乳中的二甲双胍水平较稳定,通常不会受到用药时间的影响<sup>[28]</sup>。Briggs 等<sup>[25]</sup>报道 3 名妊娠期使用胰岛素的糖尿病产妇行剖宫产术后改为二甲双胍 500 mg 口服、2 次/d,在产后 17 d 内对其婴儿的血糖监测结果显示,婴儿血糖均在正常范围,且未发现其他不良反应。目前尚需高质量的研究给出进一步的证据。

据统计,全球糖尿病发病率在逐年升高,GDM 的发病率也随之增加,管理好孕妇的血糖水平能够直接改善母子两代的预后。妊娠期使用胰岛素虽安全性有保障,但存在导致母体妊娠期体重增加较多、母体低血糖事件发生率较高、使用方式

复杂、注射部位感染、需频繁监测血糖水平和费用高等不足。相比之下,二甲双胍具有降糖效果好、使用方便、价格低廉、母体妊娠期增重少和不增加母体低血糖风险等优点,其近远期安全性也不断得到验证。目前的随访研究仅发现二甲双胍组患者部分子代的体重、上臂脂肪量和腰围身高比与胰岛素组子代比较显著增加,而代谢指标(空腹血糖、三酰甘油、胰岛素抵抗、糖化血红蛋白等)、运动、社交、情感、语言发育和理解能力等与胰岛素组子代比较差异无统计学意义。对于因各种原因无法使用胰岛素的妊娠合并糖尿病患者,建议口服二甲双胍降糖,因为妊娠期高血糖带来的危害远远大于药物的潜在不良反应。二甲双胍的使用将为合并糖尿病的孕妇,尤其是生活在经济和医疗水平落后的偏远地区、因各种原因无法使用胰岛素的孕妇带来福音。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Zhu W, Yang H, Wei Y, et al. Comparing the diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus of World Health Organization 2013 with 1999 in Chinese population[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(1): 125-127. DOI: 10.4103/0366-6999.147858.
- [2] Akbariasbagh P, Shariat M, Akbariasbagh N, et al. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers: a retrospective case-control study[J]. *Acta Med Iran*, 2017, 55(2): 103-108.
- [3] Beral V, Roman E, Colwell L. Poor reproductive outcome in insulin-dependent diabetic women associated with later development of other endocrine disorders in the mothers[J]. *Lancet*, 1984, 1(8367): 4-7. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)90178-8.
- [4] Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal glycemia and childhood glucose metabolism[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3): 381-392. DOI: 10.2337/dc18-2021.
- [5] 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妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(8): 537-545. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-9408.2014.08.009. Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association, Group of Pregnancy with Diabetes Mellitus, Chinese Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association. Diagnosis and therapy guideline of pregnancy with diabetes mellitus(2014)[J]. *Chin J Perinat Med*, 2014, 17(8): 537-545. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1007-9408.2014.08.009.
- [6] Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(Suppl 3): S173-211. DOI: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
- [7] Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 2003-2015. DOI: 10.1056/NEJMoa0707193.

- [8] Ainuddin J, Karim N, Hasan AA, et al. Metformin versus insulin treatment in gestational diabetes in pregnancy in a developing country: a randomized control trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 107(2): 290-299. DOI: 10.1016/j.diabres.2014.10.001.
- [9] Niromanesh S, Alavi A, Sharbaf FR, et al. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: a randomized clinical trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(3): 422-429. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.031.
- [10] Ibrahim MI, Hamdy A, Shafik A, et al. The role of adding metformin in insulin-resistant diabetic pregnant women: a randomized controlled trial[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(5): 959-965. DOI: 10.1007/s00404-013-3090-7.
- [11] Mesdaghinia E, Samimi M, Homaei Z, et al. Comparison of newborn outcomes in women with gestational diabetes mellitus treated with metformin or insulin: a randomised blinded trial [J]. *Int J Prev Med*, 2013, 4(3): 327-333.
- [12] Su DF, Wang XY. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104(3): 353-357. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.12.056.
- [13] Li G, Zhao S, Cui S, et al. Effect comparison of metformin with insulin treatment for gestational diabetes: a meta-analysis based on RCTs[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 292(1): 111-120. DOI: 10.1007/s00404-014-3566-0.
- [14] Dhulkotia JS, Ola B, Fraser R, et al. Oral hypoglycemic agents vs insulin in management of gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(5): 457.e1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.06.044.
- [15] Jiang YF, Chen XY, Ding T, et al. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(5): 2071-2080. DOI: 10.1210/jc.2014-4403.
- [16] Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64585. DOI: 10.1371/journal.pone.0064585.
- [17] Balsells M, García-Patterson A, Solà I, et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2015, 350: h102. DOI: 10.1136/bmj.h102.
- [18] Kitwitee P, Limwattananon S, Limwattananon C, et al. Metformin for the treatment of gestational diabetes: an updated meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109(3): 521-532. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.05.017.
- [19] Charles B, Norris R, Xiao X, et al. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy[J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(1): 67-72. DOI: 10.1097/01.ftd.0000184161.52573.0e.
- [20] Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2279-2284. DOI: 10.2337/dc11-0660.
- [21] Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2018, 6(1): e000456. DOI: 10.1136/bmj-drc-2017-000456.
- [22] Ijäs H, Väärämäki M, Saarela T, et al. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months[J]. *BJOG*, 2015, 122(7): 994-1000. DOI: 10.1111/1471-0528.12964.
- [23] Tertti K, Toppari J, Virtanen HE, et al. Metformin treatment does not affect testicular size in offspring born to mothers with gestational diabetes[J]. *Rev Diabet Stud*, 2016, 13(1): 59-65. DOI: 10.1900/RDS.2016.13.59.
- [24] Glueck CJ, Wang P. Metformin before and during pregnancy and lactation in polycystic ovary syndrome[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2007, 6(2): 191-198. DOI: 10.1517/14740338.6.2.191.
- [25] Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, et al. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(6): 1437-1441. DOI: 10.1097/01.AOG.0000163249.65810.5b.
- [26] Hale TW, Kristensen JH, Hackett LP, et al. Transfer of metformin into human milk[J]. *Diabetologia*, 2002, 45(11): 1509-1514. DOI: 10.1007/s00125-002-0939-x.
- [27] Ito S. Drug therapy for breast-feeding women[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(2): 118-126. DOI: 10.1056/NEJM200007133430208.
- [28] Anderson PO. Treating diabetes during breastfeeding[J]. *Breastfeed Med*, 2018, 13(4): 237-239. DOI: 10.1089/bfm.2018.0036.

(收稿日期:2021-09-17)

(本文编辑:孟艳)

·读者·作者·编者·

## 本刊关于法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位执行 GB 3100/3101/3102—1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。以下几点提请特别注意。(1)单位名称与单位符号不可混合使用。例如:ng·kg<sup>-1</sup>·天<sup>-1</sup>应改为ng·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。(2)在一个组合单位符号中,斜线不应多于1条,斜线和负数幂亦不可混用。例如:mg/kg/d应写成mg/(kg·d)或mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,不能写成ng/kg·d<sup>-1</sup>。(3)在首次出现不常用的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。(4)人体及动物体内的压力单位使用mmHg和cmH<sub>2</sub>O,但文中首次出现时用括号加注与kPa的换算系数:1 mmHg=0.133 kPa;1 cmH<sub>2</sub>O=0.098 kPa。(5)正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。