

Research Paper



Frequency Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Metformin in Ahvaz in 2018-2019

Homeira Rashidi¹ , Forough Izadifard² , Alireza Sedaghat¹

1. Associate Professor of Endocrinology, Diabetes Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2. Internal medicine residency student, Diabetes Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Use your device to scan and read the article online



Citation Rashidi H, Izadifard F, Sedaghat A. [Frequency Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Metformin in Ahvaz in 2018-2019 (Persian)]. *Jundishapur Journal of Medical Sciences*. 2023; 22(1):99-109. <https://doi.org/10.22118/jsmj.2022.350714.2882>

<https://doi.org/10.22118/jsmj.2022.350714.2882>

ABSTRACT

Background and Objectives Metformin is increasingly used as an effective treatment for gestational diabetes (GDM). However, the impact of metformin treatment on maternal and neonatal outcomes is not well known. The aim of this study was to evaluate the frequency of maternal and fetal outcomes in women with gestational diabetes treated with metformin in Ahvaz.

Subjects and Methods This retrospective study was conducted on 314 women with gestational diabetes treated with metformin in the outpatient department of Imam Khomeini Hospital in Ahvaz during 1397-98. The women were followed up until delivery and maternal and neonatal outcomes were assessed.

Results The result of this study showed that 32 patients (10.2%) had preterm labor, 2 patients (0.6%) had preeclampsia 6 patients (1.9%), had low birth weight (LBW), 1 patient (0.3%) had macrosomia, and 6 patients (1.9%) had neonatal hypoglycemia. Abnormal blood glucose 6 weeks after delivery was observed in 13 cases (4.1%). In all but 8 (2.5%) women with GDM, optimal glycemic control (HbA1C<6.5) was achieved with metformin alone. There was no significant association between maternal and neonatal outcomes and baseline characteristics of metformin-treated women with GDM.

Conclusion Our study shows that metformin is effective and safe in the treatment of GDM. It is not associated with an increased risk of adverse maternal-fetal complications and can be used as a useful treatment in the management of gestational diabetes to reduce the costs associated with gestational diabetes.

Keywords Gestational diabetes mellitus, Maternal and neonatal outcomes, Metformin

Received: 07 Jul 2022
Accepted: 12 Oct 2022
Available Online: 21 Mar 2023

■ ■

*** Corresponding Author:**

Homeira Rashidi

Address: Diabetes Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: +98- 61-33369539

E-Mail: hrashidi@ajums.ac.ir

Extended Abstract

Introduction

Gestational diabetes mellitus is one of the most common medical problems in pregnancy. Gestational diabetes is associated with many short-term and long-term complications for both the mother and the fetus. Studies have shown that proper control of blood sugar and glycosylated hemoglobin less than 6-6.5% is associated with the reduction of fetal complications. Therefore, effective therapeutic interventions are necessary to control glycemic control and prevent the negative consequences of gestational diabetes. If blood glucose does not decrease to the target level with proper diet, drug treatment is done.

Insulin is a safe and effective treatment for pregnant women, but has some disadvantages. Metformin is increasingly used as an effective treatment for gestational diabetes. However, the effects of metformin treatment on maternal and neonatal outcomes are not well understood. This study evaluated the frequency of maternal and fetal outcomes of women with gestational diabetes treated with metformin in Ahvaz.

Methods

This retrospective study was performed on 314 women with gestational diabetes treated with metformin in the outpatient clinic of Imam Khomeini Hospital in Ahvaz in 1397-98. In order to conduct the study, permission to conduct the research was obtained from the Research Council and Ethics Committee of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences (IR.AJUMS. REC.1398.578). Informed consent was obtained from all patients before entering the study. Diagnosing gestational diabetes with oral glucose tolerance test based on the criteria between International Diabetes and Pregnancy Study was done. Pregnant women with a previous history of diabetes mellitus, a history of liver, kidney, and respiratory diseases, as well as pregnant women with gestational diabetes who needed insulin for initial treatment were excluded. At the beginning of the study the basic, diagnostic and therapeutic characteristics of patients were recorded.

Also, the presence of diabetes 6 weeks after delivery was checked. The investigated women with gestational diabetes treated with a diet based on pre-pregnancy weight (30kcal/kg/day) were trained to restrict calories for women with weight gain and (25kcal/kg/day) for obese women. Metformin was given at a dose of 500 mg three times a day up to a maximum 2000 mg per day based on blood sugar. If there was no adequate response to metformin, insulin treatment was started. Body mass index (BMI) was calculated before pregnancy. Women were followed up until delivery and maternal and neonatal outcomes were assessed. Chi-square and Fishers exact tests were used for the correlation between variables and control data. Logistic regression was used for multivariate data analysis. The significance level in the tests was considered 0.05.

Results

314 gestational diabetes patients with an average age of 31.66 ± 5.66 years (range 19-44) participated in this study. Basic and diagnostic characteristics of patients with GDM treated with metformin were illustrated in [table 1](#). In all GDM women except 8 (2.5%), optimal glycemic control ($HbA1C < 6.5$) was achieved with metformin alone. Maternal and neonatal outcomes in women with GDM treated with metformin were shown in [table 2](#). There was no significant association between maternal and neonatal outcomes with baseline characteristics of metformin treated women with GDM.

Table 1. Basic and diagnostic characteristics of patients with GDM treated with metformin

Variables	Min -Max	Mean \pm SD	Median
Maternal Age (year)	19-44	31.66 ± 5.66	32
Maternal Weight (Kg)	42-120	73.38 ± 12.98	64
Gravida	1-7	2.20 ± 1.05	2
Abortion	0-4	0.35 ± 0.63	0
Number of children	0-5	0.40 ± 0.81	0
GDM Diagnosis age (year)	9-36	25.24 ± 6.54	20
Week of treatment	9-37	25.35 ± 6.57	20
FBG (mmol/L)	66-122	98.43 ± 8.41	98
Random BG (mmol/L)	107-273	189.15 ± 25.82	187
BG-2hPP (mmol/L)	92-241	150.02 ± 5.66	143
HbA1C (%)	4.3-7.5	5.37 ± 0.60	5.2
Termination week of pregnancy	32-42	38.17 ± 1.44	38
Birth weight of baby (g)	1090-4870	3170.05 ± 387.49	3150

FBG: fasting blood glucose; BG: blood glucose; HbA1C: hemoglobin A1C.

Table 2. Maternal and neonatal outcomes in women with GDM treated with metformin

Outcomes	Frequency (%)
Macrosomia	1(0.3)
Preeclampsia	2 (0.6)
low birth weight	6 (1.9)
Neonatal Hypoglycemia	6 (1.9)
Preterm Labor	23 (10.2)
Abnormal maternal blood sugar after 6 weeks of delivery	13 (4.1)

Conclusion

The present study showed that optimal glycemic control was achieved with metformin alone and was well tolerated in all patients except 2.5%. Although the treatment of GDM with metformin was effective, was associated with the risk of preterm birth and Neonatal Hypoglycemia. Several studies have shown that treatment with metformin alone have been sufficient to achieve optimal glycemic control in women with mild gestational diabetes. According to recent reports, women with GDM who have been treated with metformin in the early stages of pregnancy are more likely to need insulin supplementation as their pregnancy progresses in our study baseline characteristics of metformin treated women with GDM Could not predict not only maternal and neonatal outcomes but also insulin need. In this survey 4.1% of

women with GDM had abnormal blood sugar after 6 weeks of delivery. So it can be used as a suitable alternative to insulin in the treatment of GDM. However, because the effect of fetal exposure to an insulin-sensitive agent such as metformin has not yet been determined, precautions should be taken when using this drug during pregnancy. Further long-term clinical trials with longer follow-up are also necessary to determine the role of metformin as an insulin replacement in the treatment of GDM.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of the Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran (Ref. ID:IR.AJUMS.REC.1398.578). Informed consent was taken from all subjects of the study.

Funding

This study was extracted from a doctoral dissertation in internal medicine (Research Project Number: D-9807) sponsored by Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz.

Authors contributions

Conceptualization and design of the study: HR, FI.

Data collection, analysis and interpretation: AS, FI.

Manuscript preparation: HR, AS.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: H.R, FI, AS.

Statistical Analysis: HR, AS.

Study supervision: HR, FI, AS.

Conflicts of interest

None to declare.

Acknowledgements

The present manuscript was extracted from a doctoral dissertation in internal medicine (Research Project Number D-9807) at the School of Medicine of Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. We would like to thank and appreciate the financial support of this university for doing this research.

مقاله پژوهشی

فراوانی پیامدهای مادری و جنینی در زنان مبتلا به دیابت بارداری درمان شده با متفورمین در اهواز طی سال‌های ۱۳۹۷-۱۳۹۸

* حمیرا رشیدی^۱، فروغ ایزدی فرد^۲، علیرضا صداقت^۱

۱. دانشیار غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی درمانی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.
 ۲. دستیار تخصصی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

Use your device to scan and read the article online



Citation Rashidi H, Izadifard F, Sedaghat A. [Frequency Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Metformin in Ahvaz in 2018-2019 (Persian)]. *Jundishapur Journal of Medical Sciences*. 2023; 22(1):99-109. <https://doi.org/10.22118/jsmj.2022.350714.2882>

doi <https://doi.org/10.22118/jsmj.2022.350714.2882>

چکیده



زمینه و هدف متفورمین به طور افزایش‌دهنده‌ای به عنوان یک درمان مؤثر برای دیابت بارداری استفاده می‌شود. با این حال، اثرات درمان با متفورمین بر پیامدهای مادری و جنینی به خوبی مشخص نشده است. هدف این مطالعه بررسی فراوانی پیامدهای مادری و جنینی زنان مبتلا به دیابت بارداری تحت درمان با متفورمین در شهر اهواز است.

روش بررسی این مطالعه گذشته‌نگر بر روی ۳۱۴ زن مبتلا به دیابت بارداری درمان شده با متفورمین در درمانگاه سرپایی غدد بیمارستان امام خمینی اهواز در سال ۹۸-۱۳۹۷ انجام شد. وضعیت زنان تا زمان زایمان پیگیری و پیامدهای مادری و نوزادی بررسی شدند.

یافته‌ها در این مطالعه زایمان زودرس در ۳۲ بیمار (۱۰/۲٪)، پره اکلامپسی در دو بیمار (۰/۶٪)، وزن کم هنگام تولد در شش مورد (۱/۹٪)، ماکرورومی تنها در یک مورد (۰/۳٪) و هیپوگلیسمی نوزادی در شش مورد (۱/۹٪) اتفاق افتاد. همچنین نتایج قند خون غیرطبیعی شش هفته پس از زایمان در ۱۳ مورد (۴/۱٪) مشاهده شد. در تمام زنان با دیابت بارداری، به جز هشت نفر (۲/۵٪) کنترل گلیسمیک مطلوب هموگلوبین گلیکوزیله کمتر از ۶/۵٪ تنها با مصرف متفورمین حاصل شد. هیچ ارتباط معنی‌داری بین بروز پیامدهای مادری و نوزادی با مشخصات پایه زنان مبتلا به دیابت بارداری تحت درمان با متفورمین وجود نداشت.

نتیجه گیری مطالعه حاضر نشان داد متفورمین در درمان زنان با دیابت بارداری مؤثر و ایمن است. با افزایش خطر عوارض نامطلوب مادری جنینی همراه نیست و می‌تواند به عنوان درمان مفیدی در مدیریت دیابت بارداری استفاده شود و هزینه‌های مرتبط با دیابت بارداری را کاهش دهد.

کلیدواژه‌ها دیابت بارداری، متفورمین، پیامدهای مادری و جنینی

تاریخ دریافت: ۱۰ تیر ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: ۲۰ مهر ۱۴۰۱

تاریخ انتشار: ۰۱ فروردین ۱۴۰۲

نویسنده مسئول:

حمیرا رشیدی

نشانی: مرکز تحقیقات دیابت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی درمانی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۶۱-۳۳۳۶۹۵۳۹

رایانامه: [hrashidi@ajums.ac.ir](mailto:h rashidi@ajums.ac.ir)

مقدمه

دیابت ملیتوس بارداری یکی از شایع‌ترین مشکلات پزشکی در بارداری است و عبارت است از اختلال تحمل گلوکز که نخستین بار در بارداری تشخیص داده شده است [۱]. شیوع دیابت بارداری در نقاط مختلف جهان و نژادهای مختلف تفاوت گسترده‌ای دارد و بین ۱٪ تا بیش از ۳۰٪ متغیر است [۲]. دیابت بارداری با عوارض کوتاه مدت و طولانی مدت بسیاری هم برای مادر هم جنین و نوزاد همراه است. از جمله پیامدهای دیابت بارداری شامل پره اکلامپسی، زایمان زودرس، هیدرآمنیوس، تولد نوزادان ماکروزومی با وزن کم، مورتالیتی پره ناتال، هیپوگلیسمی نوزادی و غیره است [۳-۴]. مطالعات نشان داده است که کنترل مناسب قند خون و (HbA1C) هموگلوبین گلیکوزیله کمتر از شش تا شش و نیم درصد نیز با کاهش عوارض جنینی همراه است. بنابراین مداخلات درمانی مؤثر برای کنترل گلیسمیک و جلوگیری از پیامدهای منفی دیابت بارداری ضروری است [۵-۶]. در صورتی که با رژیم غذایی مناسب، گلوکز خون به سطح هدف کاهش نیابد درمان دارویی انجام می‌شود. انسولین، درمان ایمن و مؤثر در زنان باردار است، اما از جمله مضرات آن، نیاز به تزریق، افزایش وزن مادر و نیز ریسک هیپوگلیسمی در نوزاد است [۷-۸].

بنابراین داروهای خوراکی ضد دیابت از جمله متفورمین مورد توجه قرار گرفتند. متفورمین از طریق کاهش گلوکوتوژنز کبدی، افزایش حساسیت به انسولین و بهبود جذب گلوکز محیطی منجر به کاهش قند خون می‌شود [۹]. همچنین متفورمین بر خلاف انسولین با افزایش وزن همراه نیست، به تزریق‌های مکرر نیاز ندارد و پیگیری و دنبال کردن بیمار را ساده‌تر می‌کند [۱۰]. متفورمین همچنین باعث کاهش پرفشاری خون مرتبط با بارداری طول و کاهش ماکروزومی و هیپوگلیسمی نوزادی می‌شود و نیاز به بستری در بخش مراقبت‌های ویژه را کاهش می‌دهد [۱۱]. میزان انتقال متفورمین از طریق جفت به جنین ۱۰ تا ۱۶ درصد است که می‌تواند با عوارض جانبی بالقوه برای نوزاد همراه باشد. از این رو استفاده از متفورمین باعث نگرانی‌هایی شده است [۱۲]. این مطالعه جهت بررسی فراوانی پیامدهای مادری و جنینی زنان مبتلا به دیابت بارداری تحت درمان با متفورمین در شهر اهواز طراحی شد.

روش بررسی

پژوهش حاضر به صورت گذشته‌نگر بر روی زنان مبتلا به دیابت بارداری مراجعه‌کننده به درمانگاه سرپایی بیمارستان امام خمینی اهواز در سال‌های ۹۷-۹۸ انجام شد. جهت انجام مطالعه نخست مجوز انجام پژوهش از شورای پژوهشی و کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اهواز (کد اخلاق: IR.AJUMS.REC.1398.578) گرفته شد. از تمامی بیماران پیش از ورود

به مطالعه، رضایت‌نامه آگاهانه دریافت گردید. تشخیص دیابت بارداری با آزمایش تحمل گلوکز (GTT) ۷۵ گرمی نرمال: (FBS) قند خون ناشتا کمتر از ۹۲، (1hpp) قند خون یک ساعته کمتر از ۱۸۰، (2hpp) قند خون دو ساعته کمتر از ۱۵۳ بر اساس معیار گروه بین‌المللی دیابت و بارداری (IADPSG) انجام شد. زنان باردار با سابقه قبلی دیابت ملیتوس، سابقه بیماری‌های کبدی و کلیوی و تنفسی و همچنین زنان باردار با دیابت بارداری که برای درمان اولیه نیاز به مصرف انسولین داشتند از مطالعه حذف شدند. در ابتدای مطالعه، مشخصات پایه بیماران از جمله سن مادر، تعداد بارداری، سن بارداری، سابقه سقط و سابقه دیابت بارداری در بارداری‌های پیشین، نتیجه آزمایش‌های قند خون بیمار در زمان تشخیص دیابت بارداری، سن حاملگی تشخیص دیابت و شروع درمان ثبت گردید. همچنین وجود دیابت شش هفته بعد از زایمان بررسی گردید. نتایج مطالعه از جمله کنترل قند خون، عوارض مادری و جنینی اندازه‌گیری شدند. از تمام زنان خواسته شد قند خون ناشتا، پیش از غذا و یک ساعت پس از غذا دو بار در هفته از زمان تشخیص دیابت بارداری تا زمان زایمان، را اندازه‌گیری کنند.

سطح قند خون مطلوب قند خون ناشتا بین ۷۰ تا ۹۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر و قند خون دو ساعت پس از غذا کمتر از ۱۲۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر (انجمن دیابت آمریکا) بود. پس از هفته پانزدهم سطح هموگلوبین گلیکوزیله با Nccard (boronate-affinity binding) اندازه‌گیری شد. سطح مطلوب بین ۴/۲-۶/۵ درصد بود. نوع درمان (رژیم غذایی، متفورمین یا انسولین) بر اساس مقدار قند خون گزارش شده توسط بیمار، طی هفته اول شروع درمان مشخص شد. زنان مبتلا به دیابت بارداری تحت درمان با رژیم غذایی بر اساس وزن پیش از بارداری (۳۰ kcal/kg/day) برای محدودیت کالری برای زنان با افزایش وزن و (۲۵ kcal/kg/day) برای زنان چاق آموزش داده شدند. متفورمین با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز تا ماکزیمم دوز ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز بر اساس قند خون داده شد. اگر پاسخ به قدرکافی رضایت‌بخش نبود، درمان با انسولین شروع می‌شد. اندکس توده بدنی (BMI) پیش از بارداری محاسبه شد. وزن پیش از زایمان نیز دوباره به صورت وزن با لباس بدون کفش صبح هنگام اندازه‌گیری شد. در هر ویزیت فشار خون دو مرتبه در حالت خوابیده اندازه‌گیری شد. در کسانی که فشار خون بالا داشتند (بیش از ۱۴۵/۹۰ میلی‌متر جیوه) اندازه‌گیری پنج دقیقه بعد تکرار شد. تشخیص پره اکلامپسی بر اساس وجود فشار خون بالا (بیشتر از ۹۰/۱۴۰) به همراه پروتئینوری بیشتر از ۰/۳ گرم در ۲۴ ساعت انجام شد. زایمان پری ترم به عنوان زایمان پیش از هفته ۳۷ بارداری تعریف شد. ماکروزومی به عنوان وزن هنگام تولد بیشتر از ۴۵۰۰ گرم و وزن کم هنگام تولد (LBW) به عنوان وزن هنگام تولد کمتر از ۲۵۰۰ گرم در نظر گرفته شد. هیپوگلیسمی نوزادی، قند خون

جندی شاپور

نوزاد در ۲۴ ساعت اول تولد کمتر از ۴۵ میلی گرم / دسی لیتر باشد.

تجزیه و تحلیل آماری

از آزمون‌های chi-square و Fishers exact جهت ارتباط بین متغیرها و داده‌های کنترل استفاده شد. جهت تحلیل داده‌ها به صورت چند متغیره از رگرسیون لجستیک استفاده گردید. سطح معنی داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS آنالیز شدند.

یافته ها

در این مطالعه ۳۱۴ بیمار دیابت بارداری با میانگین سنی $31/66 \pm 5/66$ سال (محدوده ۱۹-۴۴) شرکت داشتند. تمام بیماران در مدت درمان تحت رژیم غذایی تعیین شده نیز بودند. در این مطالعه ۶۱ نفر (۱۹/۴٪) سابقه دیابت بارداری در بارداری‌های قبلی داشتند و ۱۱ نفر (۳/۵٪) دارای فشار خون غیر طبیعی بودند. مشخصات پایه افراد شرکت کننده در این پژوهش در دو گروه در **جدول ۱** ارائه شده است. تمام بیماران به جز هشت نفر (۲/۵٪)

(٪) تنها با متفورمین درمان شدند. در هشت موردی که به متفورمین پاسخ ندادند، درمان با انسولین برای بیمار انجام شد. میزان شیوع زایمان زودرس ۳۲ مورد (۱۰/۲٪)، پره اکلامپسی ۲ مورد (۰/۶٪)، وزن کم هنگام تولد شش مورد (۱/۹٪)، ماکروزومی یک مورد (۰/۳٪) و هیپوگلیسمی نوزادی شش مورد (۱/۹٪) بود.

همچنین ۱۱ نفر (۳/۵٪) در طی بارداری دچار افزایش فشار خون شدند. (**جدول ۲**) ارتباط معنی داری بین بروز پیامدهای مادری و نوزادی شامل پره اکلامپسی و زایمان زودرس، ماکروزومی، وزن کم هنگام تولد و قند خون غیرطبیعی در آینده با مشخصات پایه زنان مبتلا به دیابت بارداری تحت درمان با متفورمین مشاهده نشد. (**جدول ۳**).

نتایج آنالیز رگرسیون لجستیک نشان داد خصوصیات پایه بیماران، پیش‌بینی کننده بروز پیامدهای منفی مادری و جنینی نیست. همچنین نیازی به دریافت انسولین در زنان با دیابت بارداری تحت درمان با متفورمین وجود ندارد. (**جدول ۴**).

جدول ۱. مشخصات پایه بیماران مبتلا به دیابت بارداری تحت درمان با متفورمین

متغیر	میانگین \pm انحراف معیار	حداقل - حداکثر	میان
سن مادر (سال)	$31/66 \pm 5/66$	۱۹-۴۴	۳۲
وزن مادر (کیلوگرم)	$73/38 \pm 12/98$	۱۲۰-۴۲	۶۴
تعداد بارداری	$2/20 \pm 1/05$	۱-۷	۲
تعداد سقط	$0/35 \pm 0/63$	۰-۴	۰
تعداد فرزندان	$0/40 \pm 0/81$	۰-۵	۰
سن حاملگی تشخیص دیابت بارداری	$25/24 \pm 6/54$	۹-۳۶	۲۰
هفته شروع درمان	$25/25 \pm 6/57$	۹-۳۷	۲۰
قند خون ناشتا	$98/43 \pm 8/41$	۶۶-۱۲۲	۹۸
قند خون یک ساعته	$189/15 \pm 25/82$	۱۰۷-۲۷۳	۱۸۷
قند خون دو ساعته	$150/02 \pm 5/66$	۹۲-۲۴۱	۱۴۳
هموگلوبین گلیکوزیله	$5/37 \pm 0/60$	۴,۳-۷,۵	۵,۲
هفته ختم بارداری	$38/17 \pm 1/44$	۳۲-۴۲	۳۸
وزن هنگام تولد نوزاد (گرم)	$3170/05 \pm 387/49$	۱۰۹۰-۴۸۷۰	۳۱۵۰

جدول ۲. پیامدهای مادری و نوزادی در زنان مبتلا به دیابت بارداری تحت درمان با متفورمین

عوارض	فراوانی	درصد
ماکروزومی	۱	۰/۳
پره اکلامپسی	۲	۰/۶
وزن کم هنگام تولد	۶	۱/۹
هیپوگلیسمی نوزادی	۶	۱/۹
زایمان زودرس	۳۳	۱۰/۲
قند خون غیر طبیعی مادر بعد از ۶ هفته از زایمان	۱۳	۴/۱

جدول ۳. پیش بینی پیامدهای مادری و نوزادی بر اساس مشخصات پایه در زنان مبتلا به دیابت بارداری

متغیر	پره اکلامپسی	ماکروزومی	وزن کم هنگام تولد	هیپوگلیسمی نوزادی	زایمان زودرس	قند خون غیر طبیعی
سن مادر	P-value	۰/۵۰۸	۰/۹۸۸	۰/۶۷۱	۰/۹۶۸	۲/۲۰۹
OR	۱/۱۱۲(۱/۵۲۱-۰/۸۱۳)	۰/۰۴(۰/۰۰۰-۰)	۱/۰۳۷(۱/۲۳۸-۰/۸۷۶)	۱/۰۰۹(۱/۲۰۲-۰/۸۵۷)	۰/۹۱۹(۱/۰۰۶-۰/۸۳۸)	۰/۹۱۶(۱/۰۰۵-۰/۸)
تعداد بارداری	P-value	۰/۵۰۵	۰/۹۸۸	۰/۵۵۷	۰/۴۵۸	۰/۹۱۲
OR	۰/۴۵۱(۴/۶۷۷-۰/۰۴۴)	۰(۰/۰۰۰-۰)	۱/۴۲۳(۴/۷۶۲-۰/۴۳۱)	۳/۵۴۲(۱۸/۰۸۱-۰/۶۹۴)	۰/۸۲۶(۱/۳۷۶-۰/۵۰۰)	۰/۹۶۲(۱/۸۹۴-۰/۴۸۹)
سابقه سقط	P-value	۰/۳۷۹	۰/۹۹۹	۰/۴۳۹	۰/۱۸۱	۰/۸۰۵
OR	۰/۴۲۵(۲/۸۶۳-۰/۰۶۳)	۵/۷۵۳(۰/۰۰۰-۰)	۰/۶۲۱(۲/۰۷۶-۰/۱۸۶)	۰/۹۴۷(۵/۵۶۷-۰/۱۶۱)	۱/۶۹۷(۳/۶۸۲-۰/۸۸۲)	۰(۰/۴۴۹)
تعداد فرزندان	P-value	۰/۹۹۵	۱/۰۰۰	۰/۶۴	۰/۲۶۰	۰/۳۰۸
OR	۰(۰/۰۰۰-۰)	۲/۷۰۸(۰/۰۰۰-۰)	۰/۶۶۸(۳/۰۶۸-۰/۱۴۵)	۰/۳۱۵(۱/۶۴۹-۰/۰۶۰)	۰/۷۶۸(۱/۲۱۷-۰/۴۸۴)	۱/۵۶۷(۳/۷۱۶-۰/۶۶۱)
وزن مادر	P-value	۰/۱۱۱	۰/۹۹۸	۰/۸۸۸	۰/۷۹۰	۰/۴۰۲
OR	۰/۸۹۶(۱/۰۲۶-۰/۷۶۳)	۰/۸۴۶(۰/۰۰۰-۰)	۰/۹۹۶(۱/۰۵۹-۰/۹۳۶)	۰/۹۷۵(۱/۰۴۲-۰/۹۱۴)	۰/۹۹۶(۱/۰۲۶-۰/۹۹۶)	۰/۸۸۱(۲/۱۶۸-۰/۹۳۷)
هفته تشخیص	P-value	۰/۳۹۰	۰/۹۹۳	۰/۲۱۶	۰/۸۲	۰/۱۱۴
OR	۰/۸۸۸(۱/۱۶۵-۰/۶۷۷)	۳/۶۸۲(۰/۰۰۰-۰)	۱/۰۷۵(۱/۲۰۶-۰/۹۵۸)	۱/۰۵۰(۱/۱۸۲-۰/۹۳۳)	۱/۰۵۳(۱/۱۱۶-۰/۹۹۳)	۱/۰۶۸(۲/۱۶۸-۰/۹۷۸)
سابقه قبلی	P-value	۰/۹۹۷	۰/۹۸۶	۰/۹۹۷	۰/۸۵۹	۰/۱۳۸
OR	۰(۰/۰۰۰-۰)	۰(۰/۰۰۰-۰)	۰(۰/۰۰۰-۰)	۲/۰۵۴(۱۴/۱۹۱-۰/۲۷۹)	۱/۰۸۵(۲/۶۷۳-۰/۴۴)	۲/۵۹۵(۹/۱۴۶-۰/۸۳۶)

جدول ۴. پیش بینی نیاز به انسولین در زنان مبتلا به دیابت بارداری تحت درمان با متفورمین

متغیر	p-value	OR	CI 95%	
			UPPER	LOWER
قند خون ناشتا	۰/۱۹۲	۱/۰۷۴	۱/۱۹۶	۰/۹۶۵
قند خون یک ساعته	۰/۴۱۲	۰/۹۸۶	۱/۰۲۰	۰/۹۵۳
قند خون دو ساعته	۰/۴۲۷	۱/۰۱۴	۱/۰۴۸	۰/۹۸۰
هفته تشخیص دیابت بارداری	۰/۱۲۵	۰/۹۰۴	۱/۰۲۹	۰/۷۹۴
وزن مادر	۰/۵۰۶	۱/۰۲۳	۱/۰۹۳	۰/۹۵۷
سن مادر	۰/۴۵۳	۰/۹۳۹	۱/۱۰۷	۰/۷۹۷

بحث

مطالعه حاضر مطابقت ندارد. تفاوت در نتایج می تواند مربوط به مشخصات پایه بیماران از جمله زمان تشخیص دیابت بارداری باشد. به تازگی گزارش شده است که زنان مبتلا به دیابت بارداری درمان شده با متفورمین که به مداخلات دارویی در اوایل بارداری نیاز داشتند به احتمال زیاد با پیشرفت بارداری به دریافت مکمل انسولین نیاز پیدا می کنند [۱۸]. در مطالعه Spaulonci نیز از میان زنان دارای دیابت بارداری تحت درمان با متفورمین، ۱۲٪ (۲۵/۰۸) برای کنترل قند خون مطلوب به دریافت انسولین مکمل نیاز داشتند.

در آن مطالعه، تشخیص دیابت در اوایل حاملگی و سطح خون گلوکز پیش از درمان از پیش بینی کننده های نیاز به انسولین بودند [۱۹] اما در مطالعه حاضر، سن مادر، وزن مادر، هفته تشخیص دیابت بارداری و میزان قند خون زمان تشخیص دیابت بارداری، پیش بینی کننده نیاز به دریافت انسولین در زنان مبتلا به دیابت بارداری تحت درمان با متفورمین نبودند. سن تشخیص دیابت بارداری و شروع درمان در اوایل بارداری نبود، بلکه

در مطالعه حاضر در بیشتر زنان مورد بررسی، کنترل قند خون مطلوب تنها با مصرف متفورمین حاصل شد و به خوبی برای بیماران قابل تحمل بود. متفورمین یک داروی خوراکی کاهنده قند خون برای استفاده در درمان دیابت بارداری در بسیاری از کشورها مورد تأیید قرار گرفته است، در لیست داروهای ضروری WHO قرار دارد [۱۳] و توسط انجمن پزشکی مادر-جنین (SMFM) عنوان خط اول درمان دیابت بارداری توصیه شده است [۱۴]. برخی مطالعات نشان دادند در زنان مبتلا به دیابت بارداری خفیف، درمان با متفورمین به تنهایی برای دستیابی به کنترل قند خون مناسب و کافی است [۱۵] اما در برخی مطالعات تعداد قابل توجهی از زنان دیابت بارداری با متفورمین به تنهایی نتوانستند به هدف کنترل قند خون مطلوب دست یابند [۱۷، ۱۶]. در مطالعه McGrath و همکاران کمتر از نیمی از زنان درمان شده با متفورمین برای دستیابی به هدف کنترل قند خون مطلوب نیاز به درمان اضافی با انسولین نیز داشتند. این نتایج با یافته های

جندی شاپور

مشخصات افراد مورد بررسی و تأثیر عامل‌های ژنتیکی و محیطی است. در مجموع نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد کنترل قند خون مطلوب در مبتلایان به دیابت بارداری می‌تواند با استفاده از متفورمین خوراکی بدون افزایش خطر هیپوگلیسمی مادر و جنین انجام شود. از طرف دیگر متفورمین میزان بروز عوارض جانبی مادری جنینی کمتر در مقایسه با انسولین داشت. با این حال، انجام مطالعات طولانی مدت برای بررسی تأثیر مواجهه جنین با متفورمین و اطمینان از ایمنی آن در توسعه عصبی کودکان ضروری است.

از جمله نقاط قوت این مطالعه می‌توان به حجم نمونه به نسبت بالا و بررسی تأثیر شاخص‌های مختلف در نتایج درمان اشاره کرد. از دیگر محدودیت‌ها می‌توان به نبودن گروه کنترل جهت مقایسه پیامدهای بارداری و نیز مقایسه نشدن متفورمین با دیگر درمان‌های دارویی و انسولین اشاره کرد. همچنین در این مطالعه فقط پیامدهای نوزادی در زمان تولد بررسی گردید و اثرات کوتاه مدت و طولانی مدت درمان با متفورمین بر روی نوزاد بررسی نشده است. انجام مطالعات طولانی مدت بالینی بیشتر با پیگیری و دنبال کردن طولانی مدت مادر و نوزاد، جهت تعیین نقش متفورمین به عنوان جایگزین انسولین در درمان دیابت بارداری ضروری است.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد درمان دیابت بارداری با متفورمین ایمن و مؤثر است. اگرچه موجب کنترل قند خون مطلوب می‌شود پیامدهای مادری و جنینی قابل توجهی در مقایسه با سایر مطالعات به همراه ندارد از این رو می‌تواند به عنوان یک درمان مناسب برای دیابت بارداری مورد استفاده قرار گیرد. اما از آنجایی که هنوز تأثیر مواجهه جنین با یک عامل حساس به انسولین مانند متفورمین به طور دقیق مشخص نشده، از این رو استفاده این دارو در بارداری باید با احتیاط انجام شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اهواز (کد اخلاق IR.AJUMS.1398.578) اخذ گردید. از تمامی بیماران قبل از ورود به مطالعه، رضایت نامه آگاهانه دریافت شد.

حامی مالی

دانشگاه جندی شاپور اهواز.

مشارکت نویسندگان

به طور میانگین حدود شش ماهگی بود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد میزان شیوع زایمان زودرس $10/2\%$ پره اکلامپسی $0/6\%$ وزن کم هنگام تولد $1/9\%$ ماکروزومی $0/3\%$ و هیپوگلیسمی نوزادی $1/9\%$ بود. همچنین نتایج قند خون غیر طبیعی شش هفته بعد از زایمان $4/1\%$ مشاهده شد.

McGrath و همکاران در مطالعه‌ای گزارش دادند که تفاوتی در میزان بروز عوارض مادری و نوزادی در زنان دیابت بارداری تحت درمان با انسولین یا متفورمین وجود نداشت [۱۷]. این اختلاف در برخی نتایج می‌تواند مربوط به حجم کم نمونه در مطالعه McGrath باشد. بروز عوارض پری ناتال در مطالعه حاضر مشابه نتایج مطالعات Spaulonci و همکاران و Goh و همکارانش است [۱۹، ۲۰].

در مطالعه Simeonova-krstevska و همکاران زنان دارای دیابت بارداری که متفورمین دریافت کردند کمترین افزایش وزن را در طول بارداری داشتند، همچنین میزان بروز نوزاد بزرگ برای سن تولد (LGA)، (SGA) نوزاد کوچک برای سن تولد، هیپوگلیسمی نوزادی و زایمان زودرس در گروه متفورمین به طور معنی‌داری کمتر از درمان با انسولین و رژیم غذایی بود [۲۱-۲۲]. در مطالعه حاضر میزان پیامدهای نوزادی کمتر از مطالعه فوق بودند. دیگر مطالعات نیز نشان دادند متفورمین از طریق کاهش فعالیت اندوتلیال و پاسخ‌های التهابی مادری به مقاومت انسولین، باعث کاهش بروز پره اکلامپسی در زنان دیابت بارداری می‌شود [۲۳]. نوسانات سطح گلوکز اثر بسیار قوی‌ای بر عملکرد اندوتلیال می‌گذارد که در پاتوژنز پره اکلامپسی اهمیت زیادی دارد [۲۴]. همچنین بسیاری از شاخص‌ها از جمله سن بالا یا افزایش وزن بدون ارتباط با مصرف متفورمین باعث افزایش خطر پره اکلامپسی می‌شوند.

مطالعات پیش از این نیز نشان داده‌اند مصرف متفورمین باعث کاهش بروز هیپوگلیسمی نوزادی، ماکروزومی و (LGA) نوزاد بزرگ برای سن تولد در زنان دارای دیابت بارداری با کمترین عوارض می‌شود [۲۵-۲۶]. در نتیجه متفورمین می‌تواند به عنوان جایگزینی ایمن برای انسولین در مبتلایان به دیابت بارداری استفاده شود.

به تازگی یک متآنالیز گزارش کرد مصرف متفورمین در بارداری با افزایش خطر پیامدهای منفی کوتاه مدت همراه نیست و می‌تواند باعث بهبود نتایج در دوره پست ناتال گردد [۲۶]. برخی اختلافات در میزان شیوع و بروز پیامدهای مادری و نوزادی در مطالعات مختلف مربوط به عدم توافق و یکپارچگی در معیارهای تشخیصی برای دیابت بارداری، تفاوت در زمان تشخیص و شدت دیابت بارداری، آستانه‌های تشخیصی متفاوت برای پیامدهای مختلف از جمله ماکروزومی و هیپوگلیسمی و همچنین

مفهوم سازی و طراحی مطالعه: FI، HR

جمع آوری، تجزیه و تحلیل و تفسیر داده ها: FI، AS

تهیه نسخه خطی: HR، AS

بازبینی انتقادی نسخه خطی برای محتوای فکری مهم: H.R, FI, AS

تجزیه و تحلیل آماری: AS، HR

نظارت مطالعه: AS، FI، HR

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می کنند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه دوره دستیاری تخصصی در رشته بیماری های داخلی با شماره طرح تحقیقاتی D 9807 در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز است. به این وسیله از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه جندی شاپور اهواز در انجام این تحقیق سپاسگزاری می شود.

References

- [1] Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(3):485-91. [DOI:10.1172/JCI24531] [PMID] [PMCID]
- [2] Nguyen CL, Pham NM, Binns CW, Duong DV, Lee AH. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Eastern and Southeastern Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2018;2018:6536974. [DOI:10.1155/2018/6536974] [PMID] [PMCID]
- [3] Kheir AEM, Berair R, Gulfan IGI, Karrar MZ, Mohammed ZAO. Morbidity and mortality amongst infants of diabetic mothers admitted into Soba university hospital, Khartoum, Sudan. *Sudan J Paediatr*. 2012;12(1):49-55. [PMID] [PMCID]
- [4] Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 1994;84(4):515-20. [PMID]
- [5] Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95-104. [DOI:10.4137/BMI.S38440] [PMID] [PMCID]
- [6] Asif M. The prevention and control the type-2 diabetes by changing lifestyle and dietary pattern. *J Educ Health Promot*. 2014;3:1. [DOI:10.4103/2277-9531.127541] [PMID]
- [7] Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2015;36(4):399-406. [DOI:10.15537/smj.2015.4.10307] [PMID] [PMCID]
- [8] Arshad R, Karim N, Ara Hasan J. Effects of insulin on placental, fetal and maternal outcomes in gestational diabetes mellitus. *Pak J Med Sci*. 2014;30(2):240-4. [DOI:10.12669/pjms.302.4396] [PMID]
- [9] Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcărea VL, Hudita D. Metformin-clinical pharmacology in PCOs. *J Med Life*. 2015;8(2):187-92. [PMID] [PMCID]
- [10] Church TJ, Haines ST. Treatment Approach to Patients With Severe Insulin Resistance. *Clin Diabetes*. 2016;34(2):97-104. [DOI:10.2337/diaclin.34.2.97] [PMID] [PMCID]
- [11] Priya G, Kalra S. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs Context*. 2018;7:212523. [DOI:10.7573/dic.212523] [PMID] [PMCID]
- [12] Mousa A, Løvvik T, Hilkka I, Carlsen SM, Morin-Papunen L, Terti K, et al. Metformin in Pregnancy Study (MIPS): protocol for a systematic review with individual patient data meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(5):e036981. [DOI:10.1136/bmjopen-2020-036981] [PMID] [PMCID]
- [13] Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin: Current knowledge. *J Res Med Sci*. 2014;19(7):658-64. [PMID]
- [14] Committee SoM-FMP. SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):B2-4. [DOI:10.1016/j.ajog.2018.01.041] [PMID]
- [15] Singh AK, Singh R. Metformin in gestational diabetes: An emerging contender. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015;19(2):236-44. [DOI:10.4103/2230-8210.149317] [PMID]
- [16] Reynolds RM, Denison FC, Juszczak E, Bell JL, Penneycard J, Strachan MWJ, et al. Glibenclamide and metformin versus standard care in gestational diabetes (GRACES): a feasibility open label randomised trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):316. [DOI:10.1186/s12884-017-1505-3] [PMID] [PMCID]
- [17] Fulcher G, Glastras S, Hocking S, McGrath R, Scott E. Outcomes for Women with Gestational Diabetes Treated with Metformin: A Retrospective, Case-Control Study. 2018;7(3):50. [DOI:10.3390/jcm7030050] [PMID] [PMCID]
- [18] McGrath RT, Glastras SJ, Hocking S, Fulcher GR. Use of metformin earlier in pregnancy predicts supplemental insulin therapy in women with gestational diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2016;116:96-9. [DOI:10.1016/j.diabres.2016.04.051] [PMID]
- [19] Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, Zugaib M, Francisco RPV. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;(1):34.e1-7. [DOI:10.1016/j.ajog.2013.03.022] [PMID]
- [20] Goh J, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. *Diabetic Medicine*. 2011;28(9):1082-7. [DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03361.x] [PMID]
- [21] Simeonova-Krstevska S, Bogoev M, Bogoeva K, Zisovska E, Samardziski I, Velkoska-Nakova V, et al. Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Diet, Metformin or Insulin. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(5):803-7. [DOI:10.3889/oamjms.2018.200] [PMID] [PMCID]
- [22] Hughes R, Rowan J. Pregnancy in women with Type 2 diabetes: who takes metformin and what is the outcome? *Diabetic Medicine*. 2006;23(3):318-22. [DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01750.x] [PMID]
- [23] Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008;57(5):1349-54. [DOI:10.2337/db08-0063] [PMID]
- [24] Saleh HS, Abdelsalam WA, Mowafy HE, Abd ElHameid AA. Could metformin manage gestational diabetes mellitus instead of insulin? *International journal of reproductive medicine*. 2016;

2016:3480629. [\[DOI:10.1155/2016/3480629\]](https://doi.org/10.1155/2016/3480629)
[\[PMID\]](#) [\[PMCID\]](#)

[25] lavanya Rai MD, Kamath A. Metformin-a convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy. *Indian J Med Sci.* 2009;63(11):491-7. [\[PMID\]](#)

[26] Butalia S, Gutierrez L, Lodha A, Aitken E, Zakariasen A, Donovan L. Short-and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine.* 2017;34(1):27-36. [\[DOI:10.1111/dme.13150\]](https://doi.org/10.1111/dme.13150) [\[PMID\]](#)