

系统评价 DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000251

二甲双胍和格列苯脲在妊娠期糖尿病中的安全性和有效性评价:网络 Meta 分析

张 杰¹, 张 华¹, Kamana K.C.¹, 肖晓秋², 周丽媛¹, 冯 翔¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院妇产科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院脂糖代谢实验室, 重庆 400016)

【摘要】目的:通过与胰岛素比较,分析二甲双胍和格列苯脲在妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)中的安全性和有效性;**方法:**系统性检索 PubMed, EMBASE, Cochrane 中心注册的对照试验(Cochrane central register of controlled trials, CENTRAL), 和中国生物医学文献数据库, 截至 2013 年 12 月有 16 篇随机对照试验包含二甲双胍及格列苯脲与胰岛素的比较。二甲双胍和格列苯脲的安全性和有效性评价的直接和间接结果通过 R 2.15.2 实验。**结果:**本研究有 2 665 例病例纳入。在巨大儿方面, 格列苯脲组多于胰岛素组($OR=3.299, 95\%CI=1.649\sim6.600, P=0.001$), 而二甲双胍组低于格列苯脲组($OR=0.234, 95\%CI=0.061\sim0.893, P=0.033$), 二甲双胍组与胰岛素组无统计学差异($P=0.198$)。在孕妇体重增加方面, 二甲双胍组明显低于胰岛素组($SMD=-0.539, 95\%CI=-0.716\sim-0.362, P=0.000$)。妊娠时限方面, 二甲双胍明显短于胰岛素组($SMD=-0.142, 95\%CI=-0.246\sim-0.039, P=0.007$)。**结论:**二甲双胍控制血糖的疗效好, 母亲体重增加少, 有更低的糖化血红蛋白水平且不增加母亲低血糖风险, 但可能增加早产风险。格列苯脲组有更高的巨大儿发生率。

【关键词】二甲双胍; 格列苯脲; 胰岛素; 妊娠期糖尿病; 网络 Meta 分析

【中图分类号】R714.14

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-11-16

Safety and efficiency of metformin and glyburide in gestational diabetes mellitus: network Meta analysis

Zhang Jie¹, Zhang Hua¹, Kamana K.C.¹, Xiao Xiaochu², Zhou Liyuan¹, Feng Xiang¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Laboratory of Lipid and Glucose Metabolism, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the safety and efficiency of metformin and glyburide in gestational diabetes mellitus by comparing with insulin. **Methods:** Relevant 16 randomized controlled trials published before December, 2013 were searched from PubMed, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and Chinese biomedicine (CBM) literature database. The safety and efficiency between metformin and glyburide was assessed using direct and indirect results through R 2.15.2. **Results:** A total of 2 665 participants were identified in this Meta analysis. There were more macrosomia in glyburide group and in insulin group ($OR=3.299, 95\%CI=1.649$ to $6.600, P=0.001$), more macrosomia in glyburide group than in metformin group ($OR=0.234, 95\%CI=0.061$ to $0.893, P=0.033$), however there was no difference in macrosomia between metformin group than insulin group ($P=0.198$). Maternal weight gain was lower in metformin group than in insulin group ($SMD=-0.539, 95\%CI=-0.716$ to $-0.362, P=0.000$). Gestational age was smaller in metformin group than insulin group ($SMD=-0.142, 95\%CI=-0.246$ to $-0.039, P=0.007$). **Conclusion:** Metformin can better control blood glucose and maternal weight gain and lower glycosylated hemoglobin level without increasing maternal hypoglycaemia, but it may significantly shorten gestational age. Incidence of macrosomia is higher in glyburide group.

【Key words】metformin; glyburide; insulin; gestational diabetes mellitus; network Meta analysis

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus,

作者介绍: 张 杰, Email: 1204304541@qq.com,

研究方向: 围产医学。

通信作者: 张 华, Email: zh2844@gmail.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81070502, 81170585, 81100444); 重庆市自然科学基金资助项目 (编号: 2011BB5121); 重庆市卫生局科研基金资助项目 (编号: 2011-2-046); 国家临床重点专科资助项目 (编号: 201101ckZD)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20150209.1117.023.html> (2014-04-28)

GDM) 是未诊断过糖尿病的患者妊娠期间首次发病或诊断为糖耐量异常。GDM 是一种妊娠期并发症, 发生率约 5%。目前呈增加趋势, 并与远期母儿糖尿病风险相关^[1-5]。GDM 的高危因素包括: 不良妊娠史、>30 岁、肥胖、家族史及种族差异等。妊娠期间激素变化使机体对自然产生的胰岛素不敏感及胰岛素对葡萄糖的调控能力降低^[6], 故在妊娠第三阶段 GDM 患者的葡萄糖耐量异常是胰岛素分泌受损和胰岛

素抵抗增加的结果^[7]。理论上,这可能会导致孕妇和胎儿血糖水平增高,相应的胎儿胰岛素水平将高于正常,出生后可能导致新生儿低血糖、新生儿呼吸窘迫综合征、巨大儿、新生儿入住重症监护病房率增加等。

目前,国际上 GDM 的临床诊断标准存在多样化。GDM 患者一旦确诊,首先进行饮食和运动治疗。倘若仅通过调整饮食和适度运动不能控制高血糖则需药物干预。对于 GDM 的治疗药物大体分为胰岛素及口服降糖药。胰岛素作为一种高分子蛋白,不能通过胎盘,能有效降低血糖且对胎儿是安全的。胰岛素类似物在疗效与安全性方面也得到不断完善,如门冬胰岛素,它既不能通过胎盘且具有预防在胰岛素治疗过程中发生低血糖的优势。目前,在国际上用于治疗 GDM 的口服降糖药主要是二甲双胍、格列苯脲,而对于它们在孕期使用的安全性及有效性尚存争议。中国国家食品药品监督管理局仅批准胰岛素用于 GDM,而不推荐应用口服降糖药(二甲双胍、格列苯脲)。而在美国,二甲双胍是目前唯一被用于治疗 GDM 的双胍类药物,属于妊娠期 B 类药物。

本文为基于 R 软件的网络 Meta 分析,众多学者不断探讨间接比较 Meta 分析方法学,目前常用的有“网络 Meta 分析”、“混合治疗比较”、“多种干预措施 Meta 分析”等,可以通过概率统计或贝叶斯方法来实现^[8-9]。网络 Meta 分析是合并不同文献的两两比较的直接比较结果和间接比较结果进行数据分析的方法。

鉴于目前尚无文献将胰岛素、二甲双胍及格列苯脲进行直接比较,故本文应用“网络 Meta 分析”的方法,并选择以下结局来分析上述 3 种药物治疗 GDM 的疗效及安全性,包括:妊娠时限、母亲体质量增加量、母亲血糖控制情况、新生儿体质量及巨大儿(>4 000 g)、新生儿入住重症监护病房率、新生儿低血糖和其他结果。

1 资料与方法

1.1 数据来源

用“metformin”、“glyburide”、“gestational diabetes mellitus”和“randomized controlled trial”作为主题词系统性检索 PubMed, EMBASE, Cochrane 中心注册的对照试验(Cochrane central register of controlled trials, CENTRAL)和中国生物医学文献数据库。通过阅读题目、摘要、部分全文后,截至 2013 年 12 月有 16 篇随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)

包含二甲双胍及格列苯脲与胰岛素的比较。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:①纳入文献研究对象为 GDM 患者;②纳入文献包括二甲双胍、格列苯脲与胰岛素之间的比较;③纳入文献包括重要的母婴妊娠结局;④纳入文献为随机对照试验。排除标准:①排除 GDM 糖尿病患者合并其他内科疾患,如:多囊卵巢综合征;②排除非随机对照试验;③排除没有二甲双胍、格列苯脲与胰岛素之间的两两比较;④排除无重要母婴妊娠结局;⑤排除糖尿病合并妊娠;⑥排除经 Cochrane RCT 质量评价偏倚发生为高风险。

1.3 数据提取与评价

数据提取工作由其中的 2 位作者完成。阅读全文后根据拟定的形式提取可能用到的数据。本文遵循 Cochrane RCT 评价标准:经评价所有纳入文献偏倚发生均为低风险。作者之间意见不一致则采取讨论的方式解决。

1.4 统计学分析

所有的分析运用 R 2.15.2 分析直接及间接比较结果和相关的 95%CI。R 软件自带“NLME”包,可以拟合线性和非线性混合模型,其中 lme() 函数的基本功能为拟合线性混合效应模型,可以实现 Lumley 氏法间接比较^[9]。本文应用 R 软件来进行亚组分析以寻找潜在的异质性来源。结果显示在发表时间、地域和样本量方面无异质性($P=0\%$);以新生儿低血糖为例绘制漏斗图(图 1),结果显示漏斗图基本对称,提示无发表偏倚;异质性检验结果: $P=0\%$, $P=0.6557$ 。

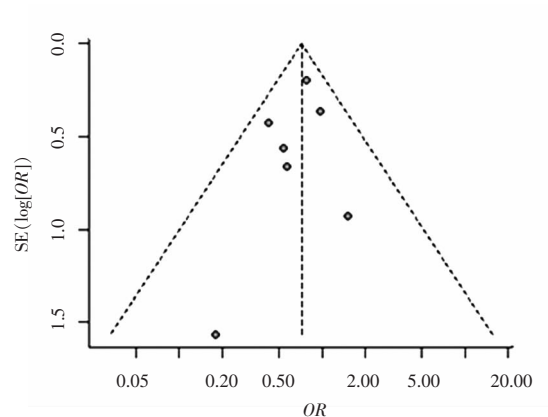


图 1 二甲双胍与胰岛素比较的新生儿低血糖的漏斗图

Fig.1 Funnel plot of neonatal hypoglycemia in the treatment of metformin versus insulin

2 结果

2.1 资料与对象

通过初步筛选,阅读全文,排除 3 篇^[10-12],最终有 16 份随机对照试验纳入研究^[13-28](表 1,图 2)。大多数研究以产妇低血糖、糖化血红蛋白、妊娠时限、产妇产后体质量增加量作为母亲结局,而以新生儿低血糖、新生儿入住重症监护室率、新生儿体质量作为新生儿结局。

表 1 纳入文献的基本特征

Tab.1 Characteristics of included trials

年份(年)	作者	国家	组别	样本量	Cochrane RCT 评价结果
2003	Hague ^[17]	Australia	二甲双胍 vs. 胰岛素	30	低风险
2007	Moore ^[15]	Unite States	二甲双胍 vs. 胰岛素	63	低风险
2008	Rowan ^[16]	New Zealand	二甲双胍 vs. 胰岛素	733	低风险
2010	H Ijas ^[22]	Finland	二甲双胍 vs. 胰岛素	97	低风险
2013	Tertti ^[23]	Finland	二甲双胍 vs. 胰岛素	217	低风险
2012	Niromanesh ^[21]	Iran	二甲双胍 vs. 胰岛素	160	低风险
2012	Hassan ^[26]	Pakistan	二甲双胍 vs. 胰岛素	150	低风险
2013	Spaulonci ^[28]	Brazil	二甲双胍 vs. 胰岛素	92	低风险
2000	Langer ^[13]	Unite States	格列苯脲 vs. 胰岛素	404	低风险
2005	Bertini ^[14]	Brazil	格列苯脲 vs. 胰岛素	51	低风险
2007	Silva ^[25]	Brazil	格列苯脲 vs. 胰岛素	68	低风险
2007	Ogunyemi ^[20]	Brazil	格列苯脲 vs. 胰岛素	97	低风险
2009	Lain ^[27]	Unite States	格列苯脲 vs. 胰岛素	82	低风险
2010	Silva ^[19]	Brazil	二甲双胍 vs. 格列苯脲	72	低风险
2010	Moore ^[18]	Unite States	二甲双胍 vs. 格列苯脲	149	低风险
2012	Silva ^[24]	Brazil	二甲双胍 vs. 格列苯脲	200	低风险

数据库检索:PubMed 58 篇,EMBASE 37 篇,CENTRAL 18 篇,中国生物医学文献数据库 4 篇

19 篇相关文章由 2 位作者阅读评价

3 篇文献^[10-12]被排除

16 篇文献^[13-28]纳入分析

图 2 文献检索纳入及排除流程

Fig.2 Flow of identification,inclusion,and exclusion of literatures

2.2 纳入文献的特点

16 份 RCT 发表于 2000 年至 2013 年,其中 5 份来自美国,1 份包括了新西兰和澳大利亚,5 份来自巴西,1 份来自澳大利亚,2 份来自芬兰,1 份来自伊朗,1 份来自巴基斯坦。

2.3 数据分析结果

2.3.1 安全性评价结果

2.3.1.1 妊娠时限 与胰岛素相比,接受二甲双胍的孕妇妊娠时限有显著的缩短($P=0.011$,图 3)。3 篇 RCTs^[16,21-22]报道早产(<37 周)在二甲双胍组更常见($OR=1.644$, $95\%CI=1.053\sim 2.566$, $P=0.029$)。

2.3.1.2 母亲体质量增加量 8 篇 RCTs 统计了母亲体质量增加情况(图 4),发现二甲双胍组低于胰岛素组($SMD=-0.539$, $95\%CI=-0.716\sim -0.362$, $P=0.000$)。Silva 等^[19,24]报道与二甲双胍相比,格列苯脲组体质量增加明显($SMD=-0.317$, $95\%CI=-0.557\sim -0.077$, $P=0.01$)。而格列苯脲组与胰岛素组之间无统

计学差异。

2.3.1.3 新生儿重症监护室入住率 直接比较结果和间接比较结果显示 3 组之间无明显差异(表 2),并制作网状分析图(图 5)。

2.3.1.4 新生儿体质量及巨大儿(新生儿出生体质量>4 000 g) 在大于胎龄儿方面,格列苯脲组与胰岛素组之间无明显差异,二甲双胍组与胰岛素组无明显差异。直接比较结果和间接比较结果均显示格列苯脲组大于胎龄儿的风险高于二甲双胍组(表 2)。直接比较结果和间接比较结果显示格列苯脲组巨大儿发生率显著大于二甲双胍组和胰岛素组,而二甲双胍组和胰岛素组间无明显差异(表 2)。在新生儿体质量方面格列苯脲组显著高于二甲双胍组($P=0.005$),而二甲双胍与胰岛素组($P=0.104$)及格列苯脲与胰岛素组($P=0.092$)无明显差异。新生儿体质量情况与巨大儿发生率在格列本脲组与胰岛素组之间的比较结果不相符合,这可能是由于新生儿体质量情况纳入了更多的正常儿体质量导致的偏倚,以及格列苯脲组与胰岛素组之间的差异不如格列苯脲组与二甲双胍组之间差异明显,因此通过综合数据的直接、间接结果显示格列本脲组巨大儿率明显高于胰岛素组,而新生儿体质量情况显示格列苯脲组与胰岛素组无明显差异。

2.3.1.5 新生儿低血糖 直接比较结果显示新生儿低血糖风险格列苯脲组高于胰岛素组($OR=2.835$, $95\%CI=1.660$ to 4.844 , $P=0.000$),而二甲双胍组明显低于胰岛素组($OR=0.718$, $95\%CI=0.538$ to 0.958 , $P=0.024$)。但是,间接比较结果显示 3 组药物之间无统计学差异(表 2)。间接比较结果的置信度低于直接比较结果^[29]。因此,如果 2 种结果同时存在,本文首先选择直接比较结果^[30]。但是当直接比较的试验数目或样本例数过少,不能综合得出比较结果,而间接比较能获得相对多的试验数目时,可考虑间接比较或综合直接比较和间接比较

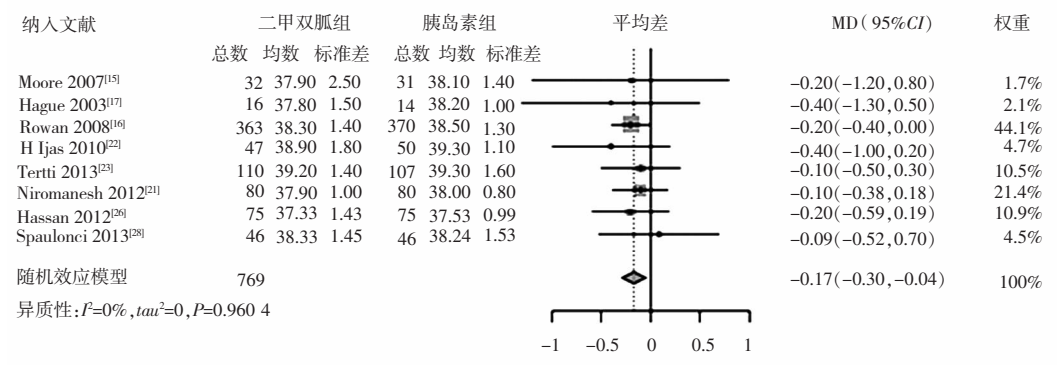


图 3 二甲双胍与胰岛素比较的妊娠时长的森林图

Fig.3 Forest plot of gestational age in the treatment of metformin versus insulin

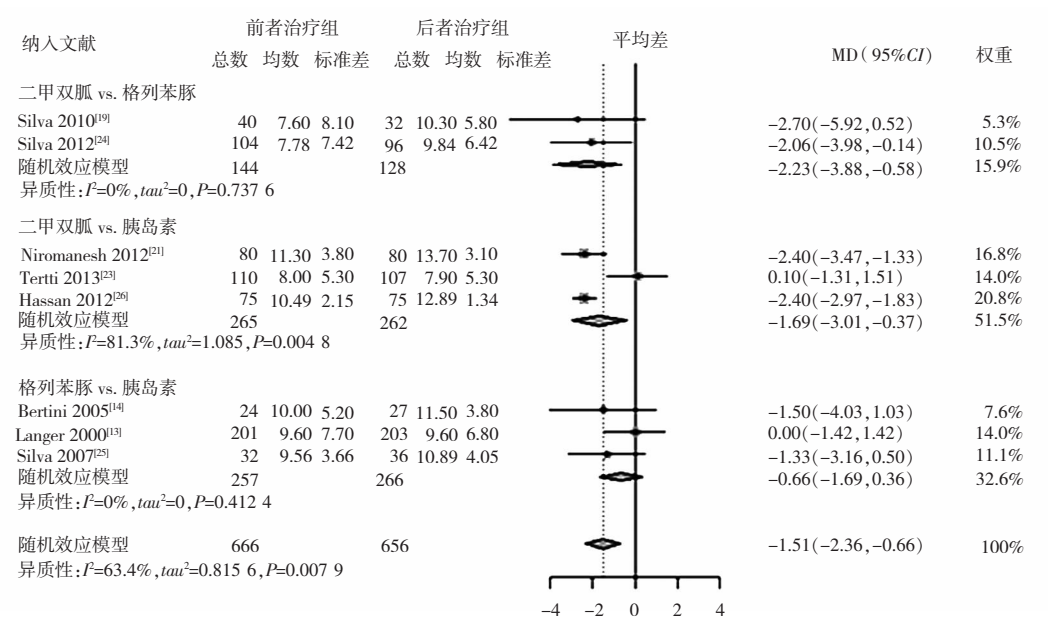


图 4 母亲体质量增加情况的森林图

Fig.4 Forest plot of total maternal weight gain

结果^[21]。本文中直接比较例数明显低于间接比较例数,且直接比较结果更易受潜在偏倚因素的影响,故可考虑间接比较结果,即:在新生儿低血糖风险方面二甲双胍组、格列苯脲组与胰岛素组无明显差异。

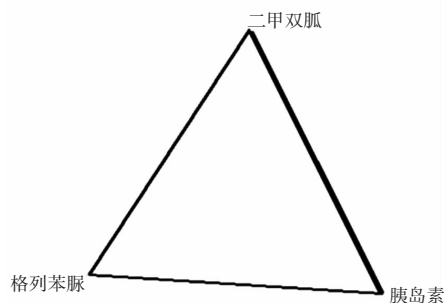


图 5 NICU 入住率的网状关系图

Fig.5 Network diagram of NICU admission

2.3.1.6 其他结果 GDM 会导致胎儿宫内生长环境不良,特别是血糖不达标,对胎儿的生长发育有较大影响。早期妊娠,高血糖可致畸形和流产发生率较高,这种情况大多发生在糖尿病合并妊娠的患者。本文纳入的 16 篇 RCTs 研究显示,不同的药物在流产及剖宫产率方面没有明显差异。在新生儿缺陷方面,Ogunyemi 等^[20]报道格列苯脲组 4 例(9%),胰岛素组 3 例(7%)。Niromanesh 等^[21]报道二甲双胍组 5 例(6.3%),胰岛素组 3 例(3.8%)。

2.3.2 有效性评价结果 母亲血糖控制情况 格列苯脲组较胰岛素组有更少的母亲低血糖率 ($OR=0.321$, $95\%CI=0.184\sim0.561$, $P=0.000$),而二甲双胍组与格列苯脲组无明显差异。Rowan 等^[13]的大样本资料显示二甲双胍组较胰岛素组有更低的糖化血红蛋白水平 ($OR=-0.18$, $95\%CI=-0.33\sim-0.04$, $P=0.015$),同时二甲双胍组的血糖水平更容易达标;糖化血红蛋白在二甲双胍组与格列苯脲组无明显差异^[19];格列苯脲组与胰岛素组无明显差异^[13]。

表 2 NICU 入住率、巨大儿、新生儿低血糖、大于胎龄儿的直接和间接比较结果

Tab.2 Direct and indirect comparison of NICU admission, macrosomia, hypoglycemia, large for gestational age

NICU 入住率 OR (95%CI)	二甲双胍	格列苯脲	胰岛素
二甲双胍		1.694(0.760,3.776) ^a	0.816(0.625,1.065) ^a
格列苯脲	1.223(0.623,2.402) ^b		1.014(0.527,1.950) ^a
胰岛素	0.962(0.535,1.730) ^b	0.787(0.410,1.511) ^b	
巨大儿 OR (95%CI)	二甲双胍	格列苯脲	胰岛素
二甲双胍		0.234(0.061,0.893) ^a	0.790(0.529,1.179) ^a
格列苯脲	0.146(0.070,0.306) ^b		3.299(1.649,6.600) ^a
胰岛素	0.754(0.436,1.302) ^b	5.152(2.634,10.076) ^a	
新生儿低血糖 OR (95%CI)	二甲双胍	格列苯脲	胰岛素
二甲双胍		0.845(0.374,1.909) ^a	0.733(0.544,0.988) ^a
格列苯脲	0.538(0.199,1.454) ^b		2.835(1.660,4.844) ^a
胰岛素	0.964(0.399,2.330) ^b	1.793(0.700,4.589) ^a	
大于胎龄儿 OR (95%CI)	二甲双胍	格列苯脲	胰岛素
二甲双胍		0.324(0.157,0.668) ^a	1.027(0.719,1.467) ^a
格列苯脲	0.262(0.105,0.655) ^b		1.374(0.816,2.314) ^a
胰岛素	1.000(0.402,2.505) ^b	3.825(1.688,8.667) ^b	

注:a,直接比较结果,b,间接比较结果

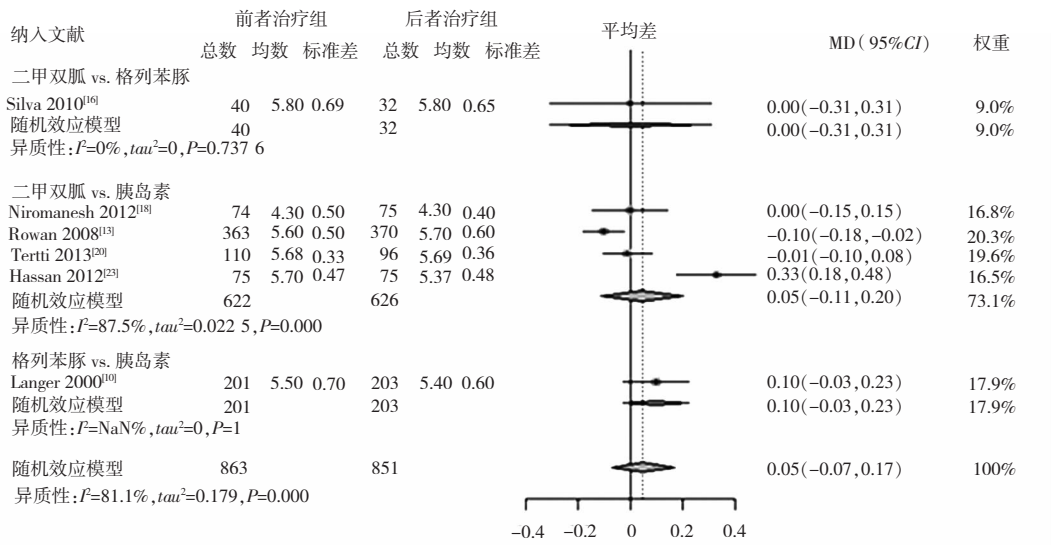


图 6 第三阶段妊娠的糖化血红蛋白的森林图

Fig.6 Forest plot of glycosylated hemoglobin fraction A1C in the 3rd trimester

3 讨论

3.1 发现与解释

西方国家近年 GDM 呈上升趋势,而我国由于生活方式的改变,广大孕妇户外运动较少且肥胖发生率较高,GDM 绝对发生率也在快速增加^[32]。故我国在治疗 GDM 时,生活方式的干预显示出明显的

局限性和较低的依从性。我国孕妇及其家庭传统的认为“母亲摄入得越多,宝宝就会生长发育得更好”。这种观点严重阻碍了通过调整饮食与运动联合来有效控制血糖。

魏玉梅和杨慧霞^[33]报道应用国际糖尿病与妊娠研究组诊断标准^[34](14.7%,2 138/14 593)与应用美国国家糖尿病组数据标准^[35](8.9%,1 293/14 593)相比,前者纳入了更多的糖耐量异常孕妇,而其中

应用美国国家糖尿病组数据标准诊断的孕妇大约 71.3%(922/1 293)的妊娠期高血糖能够通过饮食与运动控制。严格的饮食控制联合运动在降低母亲并发症及改善新生儿预后方面起着重要作用。因此,孕期不仅需要扩大 GDM 孕妇的纳入管理量也需要强化饮食控制联合运动治疗措施的实行,而饮食联合运动不能控制的 GDM 将采取进一步的治疗,以达到孕期母婴安全的目标。

在单独的饮食加运动控制血糖不达标的情况下,通过规律监测血糖而应用胰岛素是安全而有效的方法。大多数研究都同时验证了二甲双胍有很好的降糖能力、更低的母亲体质量增加及更低的糖化血红蛋白水平,但是可能缩短妊娠时限;Langer 等^[13]的研究显示格列苯脲几乎不能穿过胎盘,但存在较高的巨大儿风险,在新生儿低血糖及降糖效果方面与胰岛素没有差别,且有更少的母亲低血糖率。虽然本研究显示口服二甲双胍及格列苯脲组未发生与药物相关的不良妊娠结局,但目前尚缺乏证据证实应用口服降糖药的受益超过其潜在的危险性。同时,也没有发现归因于二甲双胍和格列苯脲的严重不良新生儿结局。考虑到花费、患者的依从性、以及一些其他问题,如:患者拒绝注射胰岛素、一些贫困地区及胰岛素功能亢进的患者,根据不同的适应症与禁忌证,口服降糖药是可以被考虑的。

对所有的产后处于恢复期的 GDM 产妇,发展为 2 型糖尿病的风险显著增加。既往有 GDM 病史显示有更高的产后发展为糖尿病,特别是 2 型糖尿病的风险。不同种族人群中,GDM 产妇前 5 年发展为 2 型糖尿病的累积发生率均呈快速上升趋势^[36]。美国糖尿病预防计划的一项随机对照试验^[37]显示加强生活方式的管理及口服二甲双胍可有效延迟和预防孕期有糖耐量异常的妇女在产后发展为糖尿病。而 GDM 的子代远期影响也是明显的,使其成年后肥胖、糖尿病、高血压、冠心病等风险大大增加。因此我们需要更多的资料去评估母亲产后 2 型糖尿病风险和对子代远期的影响。目前,中国尚缺乏关于口服降糖药与胰岛素应用于 GDM 的随机对照试验,而本文的 RCTs 都来自于国外研究,本文得出的结果是否能应用于中国人群,尚需大样本的中国资料验证。

3.2 网络 Meta 分析的强度和不足

本文是第一篇评价口服降糖药与胰岛素相比较

的有效性和安全性的网络 Meta 分析。当没有直接比较结果时,网络 Meta 分析在 2 组或多组比较,是可行的研究方法。尽管间接比较结果的证据强度有争议,但仍有许多学者们着力于研究网络 Meta 分析。本文仍有不足:首先,本文并没有选取所有口服降糖药,只着力于目前研究最多的二甲双胍和格列苯脲;第二,所采用的大样本资料还不够多,部分小样本资料可能因小样本事件对研究有些许细微的影响;第三,本文研究某些方面有局限,尽管纳入文献的质量总体来说是符合要求的,但是报道的质量往往不理想。第四,由于纳入文献来自不同国家,目前 GDM 诊断标准多样化,因此,由于诊断标准不同导致的差异不同于干预导致的偏倚,前者是形成比值比变异的原因。合并的间接比较结果的有效性依赖于纳入数据的内部效度和相似性。直接与间接分析可以与治疗效果的显著差异相联系。尽管直接结果与间接结果存在差异,与干预相关的结果常常相同^[37]。不管任何方法,在间接比较中,收集的临床研究资料的同质性、相似性和一致性对确保结果的有效和可靠有重要意义^[38]。因此本文做了文献纳入前质量评估以及相关漏斗图,这些都说明这些随机对照试验理论上是可靠、有效和一致的。

参 考 文 献

- [1] Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2004, 21(2): 103-113.
- [2] Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships[J]. *Diabetes*, 2000, 49(12): 2208-2211.
- [3] Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry CP, et al. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus; northern California, 1991-2000 [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103(3): 526-533.
- [4] Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, et al. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(7): 1745-1750.
- [5] Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, et al. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers; relationship to fetal hyperinsulinism[J]. *Diabetes Care*, 1995, 18(5): 611-617.
- [6] Waugh N, Royle P, Clar C, et al. Screening for hyperglycaemia in pregnancy; a rapid update for the national screening committee[J]. *Health Technol Assess*, 2010, 14(45): 1-183.
- [7] Persson B, Edwall L, Hanson U, et al. Insulin sensitivity and insulin response in women with gestational diabetes mellitus[J]. *Horm Metab*

- Res, 1997, 29(8): 393–397.
- [8] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons[J]. Stat Med, 2004, 23(20): 3105–3124.
- [9] 张天嵩, 熊茜. 网络 Meta 分析在 R 软件中的实现[J]. 循证医学, 2012, 12(3): 185–188.
- [10] Hickman MA, McBride R, Boggess KA, et al. Metformin compared with insulin in the treatment of pregnant women with overt diabetes: a randomized controlled trial[J]. Am J Perinatol, 2013, 30(6): 483–490.
- [11] 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, 2013[Epub ahead of print].
- [12] Anjalakshi C, Seshiah V, Balaji MS, et al. A prospective study comparing insulin and glibenclamide in gestational diabetes mellitus in Asian Indian women[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 76(3): 474–475.
- [13] Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2000, 343(16): 1134–1138.
- [14] Bertini AM, Silva JC, Taborda W, et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents[J]. J Perinat Med, 2005, 33(6): 519–523.
- [15] Moore LE, Briery CM, Clokey D, et al. Metformin and insulin in the management of gestational diabetes mellitus: preliminary results of a comparison[J]. J Reprod Med, 2007, 52(11): 1011–1015.
- [16] Rowan J A, 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.
- [17] Hague WM, Davoren PM, Oliver J, et al. Contraindications to use of metformin. Metformin may be useful in gestational diabetes[J]. BMJ, 2003, 326(7392): 762.
- [18] Moore LE, Clokey D, Rappaport VJ, et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes[J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(1): 55–59.
- [19] Silva JC, Pacheco C, Bizato J, et al. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 111(1): 37–40.
- [20] Ogunyemi D, Jesse M, Davidson M. Comparison of glyburide versus insulin in management of gestational diabetes mellitus[J]. Endocr Pract, 2007, 13(4): 427–428.
- [21] 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.
- [22] Ijas H, Vaarasmaki M, Morin-Papunen L, et al. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study[J]. BJOG, 2011, 118(7): 880–885.
- [23] Terti K, Ekblad U, Koskinen P, et al. Metformin vs. insulin in gestational diabetes. A randomized study characterizing metformin patients needing additional insulin[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(3): 246–251.
- [24] Silva JC, Fachin DR, Coral ML, et al. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus[J]. J Perinat Med, 2012, 40(3): 225–228.
- [25] Silva JC, Bertini AM, Wladimir Taborda, et al. Glibenclamide in the Treatment for Gestational Diabetes mellitus in a compared study to insulin[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007, 51(4): 541–546.
- [26] Hassan JA, Karim N, Sheikh Z. Metformin prevents macrosomia and neonatal morbidity in gestational diabetes[J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2012, 28(3): 384–389.
- [27] Lain KY, Garabedian MJ, Daftary A, et al. Neonatal adiposity following maternal treatment of gestational diabetes with glyburide compared with insulin[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(5): 501.e1–6.
- [28] Spaulonci CP, Bernardes LS, Trindade TC, et al. Randomized trial of metformin vs insulin in the management of gestational diabetes[J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 209(1): 34.e1–e7.
- [29] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(12): 1303–1310.
- [30] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions Version 5.1.0[EB/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [31] 曾宪涛, 曹世义, 孙凤, 等. Meta 分析系列之六: 间接比较及网状 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 399–402.
- [32] Kearney PM, Baigent C, Godwin J, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials[J]. BMJ, 2006, 332(7553): 1302–1308.
- [33] 魏玉梅, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病不同诊断标准适宜性的比较[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(8): 578–581.
- [34] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2011, 34 Suppl 1: s62–69.
- [35] National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories into lence[J]. Diabetes, 1979, 28(12): 1039–1057.
- [36] Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review[J]. Diabetes Care, 2002, 25(10): 1862–1868.
- [37] Ratnert RE, Christophi CA, Metzger BE, et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(12): 4774–4779.
- [38] Song F, Loke YK, Walsh T, et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews[J]. BMJ, 2009, 338: b1147.

(责任编辑: 关蕴良)