

· 综述 ·

妊娠期高血糖患者血糖波动特点及其与妊娠结局的关系

李素芬 张倩 薛耀明

【摘要】 妊娠期高血糖包括糖尿病合并妊娠与妊娠期间首次发现的高血糖。妊娠期高血糖患者整体血糖水平升高及血糖波动增加与围产期母婴不良结局密切相关。动态血糖监测 (CGM) 有助于全面了解血糖波动的变化特点, 在妊娠期高血糖患者血糖管理、改善母婴预后等方面具有重要作用。利用 CGM 可以分析妊娠期高血糖患者的血糖波动特点, 分析血糖波动与胰岛细胞功能的关系、对母婴结局的影响。

【关键词】 妊娠期高血糖; 动态血糖监测系统; 血糖波动; 围产期并发症

Characteristics of glycemic fluctuation and its relationship with outcomes of pregnancy in patients with gestational hyperglycemia Li Sufen, Zhang Qian, Xue Yaoming. Department of Endocrinology and Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Xue Yaoming, Email: xueyaoming999@126.com

【Abstract】 Gestational hyperglycemia includes diabetes in pregnancy and hyperglycemia first detected during pregnancy. Maternal hyperglycemia and increase of glycemic fluctuation in patients with gestational hyperglycemia are associated with perinatal adverse outcomes of maternal and infants. The continuous glucose monitoring (CGM) system is a new technique that provides detailed information regarding glucose fluctuations during the day. CGM has been studied in patients with gestational hyperglycemia, and it has demonstrated clinical usefulness on the management of hyperglycemia as well as in the improvement of perinatal outcomes. CGM is used to illuminate the characteristics of glycemic fluctuation in patients with gestational hyperglycemia, the relationship between glycemic variability and islet cell function, and the effects on perinatal outcomes.

【Key words】 Gestational hyperglycemia; Continuous glucose monitoring system; Glycemic variability; Perinatal outcomes

妊娠期高血糖包括糖尿病合并妊娠与妊娠期间首次发现的高血糖。2013 年 WHO 对妊娠期新诊断的高血糖进行了重新分类, 包括妊娠期间的糖尿病 (diabetes mellitus in pregnancy, DIP) 和妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM), 前者血糖诊断标准与 1999 年 WHO 的非妊娠人群糖尿病诊断标准一致^[1-2]。国际糖尿病联盟的数据显示, 世界范围内妊娠妇女孕期高血糖的发病率为 6.9%, 而我国发病率为 7.0%^[3]。妊娠期高血糖的主要危害是围产期母婴临床不良结局和死亡率增加, 对母亲与子代的远期影响也不容忽视^[4-5]。随着血糖监测技术的发展, 动态血糖监测 (CGM) 这种类似于“Holter”的微创监测系统日益成熟, 其优势在于能

发现自我血糖监测不易探测到的高血糖与低血糖, 尤其是餐后高血糖和夜间无症状性低血糖, 有助于全面分析血糖波动变化的趋势、幅度、频率、时间及其原因等^[6-7]。CGM 不仅有助于妊娠期高血糖患者高血糖的临床管理, 还能降低围产期并发症, 改善预后^[8-9]。本文对近年来 CGM 在妊娠期血糖监测与管理进行简要综述, 以阐明妊娠期高血糖患者的血糖波动特点及其与妊娠结局的关系。

1 妊娠期高血糖患者的血糖波动特点

妊娠是女性经历的特殊生理过程, 正常妊娠状态下血糖呈现生理性的波动, 以餐后血糖变化为主, 餐后 1、2 h 的血糖标准差增加, 空腹血糖则较为稳定^[10]。Siegmond 等^[11] 对 32 名健康妊娠妇女在孕 16、22、30、36 周及产后 6 周进行 CGM 的结果显示, 妊娠期平均血糖水平 (MBG) 随孕周增加逐渐上升, 36 周时达顶峰并持续至产后 6 周 [孕 16 周 (4.57 ±

0.4) mmol/L, 孕 36 周 (5.22 ± 0.5) mmol/L, 产后 6 周 (5.20 ± 0.5) mmol/L。孕期空腹血糖水平变化不明显, 产后 6 周时则显著升高; 而餐后 2 h 血糖水平则随着孕周增加呈升高趋势, 孕 16 周为 (5.30 ± 0.6) mmol/L, 孕 36 周为 (6.14 ± 0.7) mmol/L, 产后 6 周恢复至 (5.59 ± 0.6) mmol/L。而 Mazze 等^[12] CGM 的结果表明, 不论是否合并糖代谢异常, 妊娠妇女日间血糖波动较非妊娠妇女增加 20%, 孕期低血糖 (<3.3 mmol/L) 的发生也更为普遍。

与健康孕妇相比, 妊娠期高血糖患者的血糖变异增加, 血糖波动更为明显。GDM 患者孕早期、晚期 MBG 以及反映日内血糖波动的平均血糖波动幅度 (MAGE)、血糖水平标准差 (SDBG)、四分位间距 (IQR)、连续间隔 (1 h) 血糖净作用 [CONGA (1 h)] 与健康孕妇相比均呈升高趋势; 1 型糖尿病 (T1DM) 患者合并妊娠时上述指标变异则更显著, 其全天高血糖峰值是 GDM 患者及健康孕妇的 2 倍^[13]。周琳等^[14]通过对 15 例 GDM 患者进行 CGM, 结果表明, 早餐后血糖水平上升幅度明显, 而午餐及晚餐后血糖水平上升较平缓。吴静等^[15]对不同糖耐量孕妇的血糖观察结果发现, GDM 孕妇整体血糖水平显著高于糖耐量正常及糖耐量异常孕妇, GDM 患者餐后血糖升高速度与幅度显著增加, 餐后 30 ~ 150 min 均维持于较高血糖水平, 血糖恢复正常时间延迟至餐后 150 min; 通过 CGM 还发现了 GDM 患者在夜间与凌晨存在更多的无症状性低血糖, 全天最大血糖波动幅度可达 12.3 mmol/L。Su 等^[16]的研究进一步表明, 与健康妇女相比, 正常孕妇的 MAGE 增加 [(2.3 ± 0.7) mmol/L vs. (1.7 ± 0.5) mmol/L], 24 h MBG 升高 [(6.2 ± 1.8) mmol/L vs. (4.8 ± 1.6) mmol/L], 而 GDM 患者 MAGE 较前两者更大 [(3.5 ± 0.9) mmol/L], MBG 水平更高 [(8.6 ± 2.3) mmol/L], 日间血糖平均绝对值 [(1.6 ± 0.5) mmol/L] 与 SDBG [(1.5 ± 0.4) mmol/L] 亦比前两者变化显著。因此, 与传统指尖血糖监测相比, CGM 能够发现更多的无症状性低血糖与餐后高血糖, 利用 CGM 得到的各种动态血糖参数, 能更好地反映血糖波动的特点, 也为分析妊娠期高血糖患者胰岛 β 细胞功能, 以及血糖波动与母婴围产期结局提供了理论依据。

2 妊娠期高血糖患者的血糖波动与胰岛 β 细胞功能的关系

随着孕周的增加, 妊娠中、晚期垂体与胎盘分泌的多种激素增多导致生理性胰岛素抵抗不断加重,

孕妇体内胰岛素分泌代偿性增加至非孕期的 2 ~ 3 倍, 以代偿生理性的胰岛素抵抗^[17]。GDM 患者体内还存在着慢性胰岛素抵抗, 使胰岛素敏感性进一步下降; 当胰岛 β 细胞功能障碍使胰岛素分泌不能满足孕期对胰岛素的需求, 则导致孕期高血糖的出现^[18]。Wang 等^[19]研究表明, GDM 患者与糖耐量正常孕妇的稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 随着孕周的增加而增加, 稳态模型评估- β 细胞功能指数 (HOMA- β) 水平升高以代偿增加的胰岛素抵抗; 与正常孕妇相比, GDM 患者孕中、晚期胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞分泌功能同时恶化, 表现为混合胰岛素敏感性与早相胰岛素分泌指数 ($\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$) 下降, 血糖曲线下面积 (AUCG) 增加, 提示 GDM 患者孕中、晚期胰岛素的分泌与作用不足, 不能代偿持续存在并逐渐加重的胰岛素抵抗, 最终导致高血糖的发生。余芳等^[20]的结果也显示, GDM 患者的 HOMA-IR 显著高于正常孕妇组及对照组, 而 HOMA- β 显著低于正常孕妇组及对照组; 同时, GDM 患者血清白细胞介素-6、超敏 C 反应蛋白水平显著升高, 提示患者体内炎性状态的激活也参与了 GDM 的发病。

同样, GDM 患者孕期血糖波动的增加也与其胰岛 β 细胞功能障碍相关。Su 等^[16]进一步将健康妇女、正常孕妇及 GDM 患者的 CGM 血糖参数与胰岛 β 细胞功能评估进行相关性分析, 结果表明, $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 在 3 组人群中逐渐下降, 二相胰岛素分泌与 HOMA-IR 逐渐增加; GDM 患者 MAGE 变化与 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 呈负相关 ($r = -0.78, P < 0.05$), 与 HOMA-IR 呈正相关 ($r = 0.65, P < 0.05$), $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 降低与 HOMA-IR 增加和 MAGE 变化增多密切相关 ($\beta = -0.61, 0.34, P$ 均 < 0.05), 以前者贡献更为显著。还有研究表明, 产后恢复正常糖耐量的 GDM 患者在哺乳期间甚至产后 1 年, MBG 及血糖波动仍较孕期血糖正常的妇女升高, 提示 GDM 患者产后仍然存在着胰岛 β 细胞功能缺陷与胰岛素抵抗, 增加了 GDM 患者远期发生 2 型糖尿病的风险^[21-23]。

3 妊娠期高血糖患者的血糖波动与母婴 (胎) 结局的关系

已有的证据表明, 妊娠期高血糖作为妊娠期间最常见的内科并发症, 可导致母婴的多种近期、远期的不良妊娠结局。血糖波动作为糖代谢紊乱的特征性表现之一, 通过氧化应激使体内氧自由基产生增多、血管内皮功能紊乱, 从而参与糖尿病血管并发症

的发生、发展^[24]。妊娠期血糖波动同样与围产期母婴不良结局密切相关。Zisser 等^[25]对正常孕妇、GDM、2 型糖尿病及 T1DM 孕妇进行 CGM, 结果表明, 孕晚期血糖波动频率与漂移幅度在 4 组人群中逐渐增加, 以 T1DM 孕妇最为突出; 正常孕妇发生围生期胎儿不良事件, 包括自发性流产、先天畸形、巨大儿、产伤、早产、宫内发育异常、胎儿死亡等的 OR 值为 0.91, 随着孕期 MBG 的升高, 发生胎儿不良事件 OR 值在 GDM、2 型糖尿病及 T1DM 孕妇中分别为 3.12、7.85 及 16.92。还有学者在研究妊娠期糖尿病对后代远期影响时发现, 妊娠期血糖控制水平越差, 对后代智力及神经发育的不良影响越明显^[26]。

先前的研究表明, 孕期血糖波动与胎儿/新生儿体重的关系最为密切^[8,9,27]。对于糖耐量正常的孕妇, 在相同的饮食控制及孕龄匹配的条件下, 肥胖(体重指数 30~38 kg/m²) 孕妇空腹及餐后各时间点平均血糖、日间/夜间平均血糖及 24 h AUCG 均显著高于正常体重(体重指数 20~25 kg/m²) 孕妇, 肥胖妇女孕期相对升高的血糖水平及更高的日间与夜间血糖变化与婴儿机体脂肪百分比增加相关, 增加巨大儿或大于胎龄儿的风险^[28]。在妊娠期高血糖患者的研究中, Dalfrè 等^[29]利用 CGM 评估了孕期血糖波动对胎儿体格发育的影响。T1DM 患者孕中、晚期 MAGE、MBG、SDBG、IQR 及 CONGA(1h) 均显著高于 GDM 患者与健康孕妇; 在 GDM 患者中, 需用胰岛素治疗者孕中期 MAGE、MBG、SDBG 显著高于单纯饮食控制者。新生儿重量指数在健康孕妇、GDM 及 T1DM 3 组中逐渐增加, GDM 患者孕中期更高的 MBG 与高血糖指数能预测新生儿重量指数的增加, 而 T1DM 患者的孕早期高血糖指数、孕中期 CONGA(1 h) 与 IQR 以及孕晚期 MBG 与 SDBG 等均与新生儿重量指数显著相关, 提示妊娠期高血糖与孕期血糖波动的增加是新生儿出生体重增加的决定因素, 妊娠期高血糖患者应积极进行血糖控制, 减少血糖波动以利于胎儿的正常生长。因此, 围产期优化血糖控制可以显著降低围产期并发症, 改善母婴(胎)近期、远期的不良结局。

4 CGM 在改善妊娠期高血糖患者妊娠结局中的作用

血糖控制对妊娠期高血糖患者改善围产期母婴(胎)不良结局至关重要, 基于 CGM 的血糖管理为妊娠期高血糖患者的治疗提供了更多的参考, 有助

于临床治疗的顺利进行。宋依临和杨慧霞^[30]对 GDM 与 2 型糖尿病合并妊娠患者的研究结果表明, 两组患者 CGM 结果与自我血糖监测结果相关性良好, 并与 HbA1c 水平显著相关, 同时 CGM 能更好地发现夜间低血糖和早餐后高血糖, 为患者提供更准确的胰岛素剂量调整的依据。Yu 等^[31]对 340 例 GDM 患者的前瞻性研究显示, 与常规护理组相比, CGM 组患者孕期血糖波动(SDBG、MAGE)显著降低, 子痫前期与剖宫产发生率明显下降, 新生儿平均出生体重亦显著低于常规护理组; 同时, MAGE 与新生儿平均出生体重相关, 是子痫前期与复合新生儿结局的独立危险因素, 提示在常规产前护理的基础上应用 CGM 能更好地管理孕期血糖, 改善 GDM 患者的妊娠结局。但在糖尿病合并妊娠患者的血糖管理中, CGM 的应用是否能降低孕期 HbA1c 水平, 减少巨大儿娩出的风险及改善妊娠结局等方面仍有不同的争议^[8]。因此, 对于 CGM 在妊娠期高血糖患者血糖管理及对妊娠结局干预的有效性等方面仍需大样本的临床研究及更高质量的循证医学证据, 值得进一步研究。

综上所述, 妊娠期存在着生理性的血糖波动, 妊娠期高血糖患者的血糖波动与变异更为显著, 与其胰岛 β 细胞功能缺陷及胰岛素抵抗相关, 增加了母婴围产期不良事件的发生及母子远期代谢性疾病发生的风险。在妊娠期高血糖人群中合理进行 CGM, 有助于评估患者的胰岛 β 细胞功能, 优化血糖管理, 提供个体化治疗方案, 在降低母婴围产期及母子远期并发症发生风险等方面具有重要的作用。

参 考 文 献

- [1] Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 103(3):341-363.
- [2] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2015, 38(1):S8-S16.
- [3] Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, et al. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 103(2):176-185. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.003.
- [4] HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(19):1991-2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.
- [5] Pinney SE, Simmons RA. Metabolic programming, epigenetics, and gestational diabetes mellitus[J]. Curr Diab Rep, 2012, 12(1):67-74. DOI: 10.1007/s11892-011-0248-1.

- [6] Blevins TC, Bode BW, Garg SK, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on continuous glucose monitoring [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16 (5): 730-745. DOI: 10.4158/EP.16.5.730.
- [7] Chinese Diabetes Society. Chinese clinical guideline for continuous glucose monitoring (2012) [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125 (23): 4167-4174.
- [8] Voormolen DN, DeVries JH, Franx A, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS trial); a randomised controlled trial [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2012, 12: 164. DOI: 10.1186/1471-2393-12-164.
- [9] Hernandez TL, Barbour LA. A standard approach to continuous glucose monitor data in pregnancy for the study of fetal growth and infant outcomes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15 (2): 172-179. DOI: 10.1089/dia.2012.0223.
- [10] Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, et al. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (7): 1660-1668. DOI: 10.2337/dc11-0241.
- [11] Siegmund T, Rad NT, Ritterath C, et al. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS in healthy pregnant women and determination of cut-off values [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 139 (1): 46-52. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2007.12.006.
- [12] Mazze R, Yogeve Y, Langer O. Measuring glucose exposure and variability using continuous glucose monitoring in normal and abnormal glucose metabolism in pregnancy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25 (7): 1171-1175. DOI: 10.3109/14767058.2012.670413.
- [13] Dalfrà MG, Chillemi NC, Di Cianni G, et al. Glucose fluctuations during gestation: an additional tool for monitoring pregnancy complicated by diabetes [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 279021. DOI: 10.1155/2013/279021.
- [14] 周琳, 吴静, 薛耀明. 妊娠期糖尿病患者餐后血糖的波动特点 [J]. *实用医学杂志*, 2006, 22 (19): 2250-2251. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2006.19.014.
- [15] 吴静, 薛耀明, 李晨钟, 等. 利用动态血糖监测系统观察妊娠糖尿病患者孕中晚期的血糖漂移 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18 (6): 449-451. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2010.06.016.
- [16] Su JB, Wang XQ, Chen JF, et al. Glycemic variability in gestational diabetes mellitus and its association with β cell function [J]. *Endocrine*, 2013, 43 (2): 370-375. DOI: 10.1007/s12020-012-9753-5.
- [17] Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy [J]. *Diabetologia*, 2010, 53 (10): 2167-2176. DOI: 10.1007/s00125-010-1809-6.
- [18] Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8 (11): 639-649. DOI: 10.1038/nrendo.2012.96.
- [19] Wang YH, Wu HH, Ding H, et al. Changes of insulin resistance and β -cell function in women with gestational diabetes mellitus and normal pregnant women during mid- and late pregnant period: a case-control study [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39 (3): 647-652. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2012.02009.x.
- [20] 余芳, 薛耀明, 李晨钟, 等. 血清 IL-6、hs-CRP 与妊娠期糖尿病胰岛素抵抗的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27 (6): 799-801. DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2007.06.030.
- [21] Colatrella A, Framarino M, Toscano V, et al. Continuous glucose monitoring during breast feeding in women with recent gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14 (7): 576-582. DOI: 10.1089/dia.2011.0266.
- [22] Wang YM, Zhao LH, Su JB, et al. Glycemic variability in normal glucose tolerance women with the previous gestational diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7: 82. DOI: 10.1186/s13098-015-0077-5.
- [23] Xiang AH, Kjos SL, Takayanagi M, et al. Detailed physiological characterization of the development of type 2 diabetes in Hispanic women with priorgestational diabetes mellitus [J]. *Diabetes*, 2010, 59 (10): 2625-2630. DOI: 10.2337/db10-0521.
- [24] Chang CM, Hsieh CJ, Huang JC, et al. Acute and chronic fluctuations in blood glucose levels can increase oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 2012, 49 (Suppl 1): S171-S177.
- [25] Zisser HC, Biersmith MA, Jovanovi LB, et al. Fetal risk assessment in pregnancies complicated by diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2010, 4 (6): 1368-1373.
- [26] Pinney SE, Simmons RA. Metabolic programming, epigenetics, and gestational diabetes mellitus [J]. *Curr Diab Rep*, 2012, 12 (1): 67-74. DOI: 10.1007/s11892-011-0248-1.
- [27] Sung JF, Kogut EA, Lee HC, et al. Correlation of continuous glucose monitoring profiles with pregnancy outcomes in nondiabetic women [J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32 (5): 461-468. DOI: 10.1055/s-0034-1390344.
- [28] Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: metabolic determinants of fetal growth [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (10): 2198-2204. DOI: 10.2337/dc11-0723.
- [29] Dalfrà MG, Sartore G, Di Cianni G, et al. Glucose variability in diabetic pregnancy [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13 (8): 853-859. DOI: 10.1089/dia.2010.0145.
- [30] 宋依临, 杨慧霞. 动态血糖监测和自我血糖监测在妊娠合并糖尿病患者血糖监测中的临床价值 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49 (8): 579-583. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2014.08.005.
- [31] Yu F, Lv L, Liang Z, et al. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (12): 4674-4682. DOI: 10.1210/jc.2013-4332.

(收稿日期: 2015-11-02)