

· 综述 ·

妊娠糖尿病诊疗的争议与共识

曹琳 刘超

【摘要】 妊娠糖尿病(GDM)的发病率逐年升高,其与不良妊娠结局及母婴长期并发症密切相关。早期筛查与诊断至关重要。但目前GDM筛查时间、筛查方法及诊断标准尚未统一。从药物的安全性考虑,以往认为胰岛素是GDM治疗的首选,且新型胰岛素类似物因其更好的血糖控制和低血糖发生率而受到推崇。但晚近的研究显示,口服降糖药(格列本脲和二甲双胍)同样安全有效,可作为GDM的一线用药。

【关键词】 妊娠糖尿病;诊断;治疗

Controversy and concensus on the diagnosis and treatment of gestational diabetes mellitus Cao Lin, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 The incidence of gestational diabetes mellitus (GDM) is increasing. This disorder is associated with adverse pregnancy outcomes and has long-term implications for both mother and child. Early screening and diagnosis are very crucial. However, there is no agreement regarding to the screening time, method and the diagnostic criteria for GDM. From the aspect of safety, insulin therapy is previously considered as the first choice of pharmacotherapy for GDM. Newly insulin analogs are preferred due to better glycaemic control and lower risks of hypoglycemia. Recent studies have shown that oral anti-diabetic agents such as glyburide and metformin are safe and can be used as first-line therapy for patients with GDM.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Diagnosis; Treatment

妊娠糖尿病(GDM)是指妊娠期间首次发现或出现的糖尿病或糖耐量异常。随着肥胖和高龄产妇的增多,全球范围内GDM的发病率也逐年增加。近年来,国际妊娠合并糖尿病研究学组(IADPSG)依照高血糖与妊娠不良结局关系(HAPO)的研究结果制定了新的诊断标准,使得GDM的患病率增高到15%~20%^[1]。由于GDM对母亲和子代都有危害,因此早期筛查与诊断至关重要。

1 GDM的筛查与诊断

1.1 筛查人群 目前,各权威机构大多建议使用2 h 75 g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)筛查具有下列高危因素的妊娠女性,即体重指数 $>30\text{ kg/m}^2$,有巨大儿(4.5 kg及以上)分娩史,既往GDM史,一级亲属患有糖尿病,糖尿病高危种族。中国妇女属于糖尿病高危种族,均需接受GDM筛查。

1.2 筛查时间 对于GDM筛查的时间仍有争议。传统的筛查时间是在妊娠中期(24~28周)进行。

但随着高龄产妇和肥胖的增加,有些女性可能在妊娠前已经存在糖尿病,若这部分人群直到妊娠中期才被筛查出来,则延误了治疗的最佳时机。因此,需要研究妊娠早期糖耐量异常的发病率以及早期诊断和治疗对母体和子代预后的影响。对于具有GDM病史的孕妇需尽早进行2 h 75 g OGTT,如果在妊娠早期筛查结果正常者,在24~28周进行第二次2 h 75 g OGTT,有其他GDM高危风险的孕妇应常规在24周进行2 h 75 g OGTT。

1.3 筛查指标 不使用空腹血糖、随机血糖、HbA1c、尿糖来评估发生GDM的风险。但是,如果出现一次以上尿糖2+或者2次以上尿糖+,应当推荐进一步检查排除GDM。此外,GDM患者在诊断之时需要监测HbA1c以发现怀孕之前即存在的2型糖尿病。不过,在妊娠中期和末期不需要定期监测HbA1c。

1.4 诊断标准 目前GDM尚无统一的诊断标准。美国妇产医师学会(ACOG)主张推荐OGTT 1 h血糖检测筛查GDM,如果1 h血糖 $>7.8\text{ mmol/L}$,需要进行3 h 100 g OGTT确定诊断。诊断切点为:空腹血

糖 ≥ 5.3 mmol/L, 1 h 血糖 ≥ 10 mmol/L, 2 h 血糖 ≥ 8.6 mmol/L, 3 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L, 如果有两项符合标准, GDM 诊断成立。

1999 年 WHO 推荐 2 h 75 g OGTT, 诊断切点为空腹血糖 ≥ 6.9 mmol/L, 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L。

1991 年澳大利亚 GDM 学会 (ADIPS) 也推荐 2 h 75 g OGTT, 诊断标准为空腹血糖 ≥ 5.5 mmol/L, 2 h 血糖 ≥ 8.0 mmol/L。

GDM 研究组印度诊断标准同样采用 2 h 75 g OGTT, 诊断标准为空腹血糖 ≥ 5.5 mmol/L, 2 h 血糖 ≥ 8.0 mmol/L。

美国国立卫生研究院在 2002 年开始了 HAPO 研究, 共纳入 25 505 名妊娠女性, 进行 2 h 75 g OGTT, 观察母体和新生儿不良后果。公布后, IADPSG 制订了新的诊断标准。第一次产前检查时筛查空腹血糖、HbA1c 或者随机血糖。如果空腹血糖在 6.0 ~ 6.9 mmol/L 即诊断 GDM, 如果满足下列 3 项中任何一项即可诊断显型糖尿病, 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, HbA1c $\geq 6.5\%$, 随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L。对于之前没有诊断 GDM 或显型糖尿病的妊娠女性, 在 24 ~ 28 周进行 2 h 75 g OGTT, 如果空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 则诊断为显型糖尿病, 如果空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L, 1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L, 2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L, 3 项中任何一项达到标准便可确诊 GDM。

2013 年 ADIPS 也采用 IADPSG 诊断标准, 空腹、1 h 和 2 h 的血糖水平 (相应的切点分别为 ≥ 5.1 mmol/L、 ≥ 10.0 mmol/L、 ≥ 8.5 mmol/L), 任意一项达到标准便可确诊 GDM。不同的是, ADIPS 不推荐使用显型糖尿病来形容妊娠期间首次发现的高血糖, 不论糖耐量结果的高低, 只要是妊娠期间首次发现的高血糖均诊断为 GDM。

2013 年 WHO 以及 2015 年美国糖尿病协会也同样沿用 IADPSG 诊断标准, 我国在 2014 年制定的中国妊娠合并糖尿病指南中也推荐采用此标准。采用新的 IADPSG 标准而非 1999 年 WHO 的标准可以使大于胎龄儿的发生率降低 0.32% ($P < 0.001$), 先兆子痫发生率降低 0.12% ($P = 0.007$)^[2]。

值得注意的是, 2015 年, 英国国家优化卫生与保健研究所 (NICE) 指南推荐新的诊断标准出现了全新的变化, 此指南不建议使用 1 h 血糖作为诊断标准, 而空腹和糖负荷后 2 h 的血糖标准也与其他指南有差异, 即空腹血糖 ≥ 5.6 mmol/L, 或 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 被界定为 GDM^[3]。

2 GDM 的治疗与控制目标

对于轻型的 GDM 患者是否需要治疗尚存争

议, 但是多数研究仍然支持治疗, 认为可以预防巨大儿的发生率以及围产期死亡^[4]。迄今为止, 对于 GDM 的治疗方案尚存在争议。因考虑药物的安全性, 胰岛素治疗仍然是 GDM 患者的首选, 但最近的研究显示, 超短效胰岛素类似物 (赖脯胰岛素、门冬胰岛素) 及口服降糖药物, 主要是格列本脲及二甲双胍, 同样具有安全、有效的特点。

2.1 胰岛素 门冬胰岛素是唯一被美国食品药品监督管理局批准, 可以用于妊娠期的人胰岛素类似物。一项多国家 (18 个)、多中心 (63 个)、开放、随机、平行对照研究, 比较 322 例 1 型糖尿病孕妇使用门冬胰岛素与人胰岛素的疗效和安全性。亚组分析妊娠结局显示, 门冬胰岛素组成功分娩百分率比人胰岛素组更高 (87.3% vs. 79.4%), 夭折、先天畸形的发生率比人胰岛素组更低 (分别为 8.9% vs. 12.1%, 4.3% vs. 6.6%)。亚组分析足月产患者比例显示, 门冬胰岛素组更高 (72.8% vs. 60.9%, $P = 0.028$)^[5-6]。

另外, 妊娠期使用长效胰岛素者低血糖发生率更低, 美国食品药品监督管理局把地特胰岛素列为妊娠 B 级。一项在 17 个国家 79 家研究中心进行的开放、随机、平行对照研究, 入选 310 例 1 型糖尿病妊娠患者, 随机分成门冬胰岛素 + 地特胰岛素组 ($n = 152$) 和门冬胰岛素 + 中效胰岛素组 ($n = 158$) 治疗, 比较两组患者的疗效和安全性。结果显示, 门冬胰岛素 + 地特胰岛素组患者孕 24 周和 36 周的空腹血糖显著低于门冬胰岛素 + 中效胰岛素组, 且大于胎龄儿、早产儿等不良妊娠结局的发生率降低^[7]。

虽然甘精胰岛素和地特胰岛素作用相似, 但是仍未获批在妊娠时使用, 以后需要更多的临床试验评估其安全性。但是, 如果原先使用甘精胰岛素, 且血糖控制良好, 妊娠期可以继续使用。

预混胰岛素是临床较常应用的药物, 可以更好地覆盖餐后血糖以及减少两餐之间低血糖的发作。门冬胰岛素 30 (2 次/d 注射) 可以更好的控制血糖, 是妊娠妇女的治疗选择之一^[8]。

妊娠期胰岛素初始使用应从小剂量开始, 0.3 ~ 0.8 U/d, 胰岛素总量分配到 3 餐前使用, 早餐前最多, 中餐前最少, 晚餐前居中, 每次调整后观察 2 ~ 3 d 判断疗效, 每次增减 2 ~ 4 U 或不超过每天用量的 20%, 直至血糖控制达标。

如果多次胰岛素注射仍不达标, 患者可以考虑使用持续皮下胰岛素泵。其可模拟生理胰岛素分泌, 降低胰岛素吸收的变异性, 减少低血糖发生率, 更好地控制黄昏现象。妊娠期间动态血糖监测系统 and 胰岛素泵联合使用可构成一个人工胰岛, 达到更

好的控制血糖的目的^[9]。

2.2 口服降糖药 GDM 传统治疗方案是饮食控制不达标立即启动胰岛素治疗。但胰岛素治疗有其缺点,如价格高、使用和储存不方便,尤其在发展中国家很难推广使用。传统观点认为,由于口服降糖药可能通过胎盘导致胎儿低血糖及存在致畸的风险,故禁用于孕期妇女。然而,随着对口服降糖药的深入研究,有研究者向这一观念提出了挑战,认为口服降糖药物可有效控制妊娠期血糖而不增加母亲、胎儿的不良预后。因此,口服降糖药的地位逐渐提升,且降糖疗效同胰岛素相当,依从性好,ACOG和NICE指南达成共识,认为胰岛素和口服降糖药均可作为一线用药^[10-11]。

2.2.1 二甲双胍 虽然二甲双胍在胎儿血循环中的浓度能达到母体血药浓度的40%~50%,但只有很少的一部分进入胎盘内(<20%)。另外,二甲双胍不会改变胎盘葡萄糖的摄入及转运。这些都表明二甲双胍不会影响胎盘的功能。MIG (metformin in gestational diabetes) 试验显示,接受二甲双胍治疗的患者与胰岛素治疗组相比,体重增加少。并且,产后随访时与入组时比较,二甲双胍组和胰岛素组相比体重下降更多。此外,二甲双胍组新生儿低血糖发生率更低。且围产期并发症相似,由于更加方便,患者更倾向于使用二甲双胍^[12]。Su 和 Wang^[13] 研究结果显示,与胰岛素治疗相比,二甲双胍治疗并不增加母体和新生儿不良结局,而且,母体体重增加少,新生儿低血糖发生率低。Marques 等^[14] 进行的一项回顾性研究比较了胰岛素治疗组和二甲双胍治疗组不良围生期结局(流产率、先兆子痫、巨大儿、早产、小于胎龄儿、大于胎龄儿、围产期死亡、剖宫产、新生儿重症监护病房入住率、先天畸形和新生儿损伤),发现两组均无统计学差异。另有研究显示,在餐后血糖控制方面,胰岛素和口服降糖药没有统计学差异,可同列为一线用药。

二甲双胍在妊娠糖尿病中的应用—后代随访研究 (Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up, MIG-TOFU) 随访了GDM患者子代2年,结果显示,接受二甲双胍组的子代与接受胰岛素组的子代相比,内脏脂肪较少,皮下脂肪较多,使得胰岛素敏感性增加^[15]。

2.2.2 格列本脲 格列本脲是目前研究最为成熟的治疗GDM的口服降糖药。该药胎盘透过率低,因而可安全地应用于GDM患者。有研究提示,如二甲双胍一样,格列本脲在降糖方面和胰岛素具有同等疗效^[16-17]。但在母体体重控制方面,二甲双胍优

于格列本脲。少数研究显示,使用格列本脲组发生巨大儿和新生儿低血糖的事件多于二甲双胍组^[18]。但一项荟萃分析显示,与胰岛素相比,使用格列本脲和二甲双胍没有增加母体或新生儿的不良结局^[19]。

2.3 治疗方案的选择^[3] 如果诊断GDM时空腹血糖<7 mmol/L,推荐饮食和运动控制。如果1~2周血糖仍不达标,先启动二甲双胍治疗;如果二甲双胍是禁忌或者不能耐受,则可以选择胰岛素治疗。但是,如果诊断时空腹血糖 ≥ 7 mmol/L,则立即启动胰岛素治疗;如果诊断时空腹血糖在6.0~6.9 mmol/L,但出现巨大儿或者羊水过多等并发症者,也要立即启动胰岛素治疗。对于不能耐受二甲双胍或者单用二甲双胍血糖不达标但拒绝使用胰岛素的,也可选用格列本脲。

2.4 血糖控制目标 GDM第五次国际工作会议推荐的血糖控制目标为毛细血管指血:空腹血糖 ≤ 5.3 mmol/L,1 h餐后血糖 ≤ 7.8 mmol/L,2 h餐后血糖 ≤ 6.7 mmol/L。NICE 推荐空腹血糖 ≤ 5.3 mmol/L,1 h餐后血糖 ≤ 7.8 mmol/L,2 h餐后血糖 ≤ 6.4 mmol/L。MIG 试验结果显示:空腹血糖 ≤ 4.9 mmol/L组优于空腹血糖 ≤ 5.3 mmol/L组和4.9 mmol/L \leq 空腹血糖 ≤ 5.3 mmol/L组,餐后血糖 ≤ 6.4 mmol/L甚至 ≤ 5.9 mmol/L组获益更多^[20]。Hernandez 等^[21] 研究指出,非GDM妇女平均空腹血糖在4.5 mmol/L,1 h血糖6.8 mmol/L,2 h血糖6.1 mmol/L。上述这两项研究提示,GDM指血血糖控制目标应该比现有指南更严格。需注意的是,无论是接受胰岛素或者格列本脲治疗的患者都需要保持指血血糖在4 mmol/L以上。

2.5 妊娠期监测指标^[3] 1型糖尿病孕妇需要常规测定尿酮体,并携带酮体检测仪。2型糖尿病或者GDM孕妇如果血糖很高或者不舒服时也要进行检测,以排除糖尿病酮症。之前诊断为糖尿病的孕妇在第一次产检以及28周时要进行视网膜检查,如果第一次产检有问题,则在16~20周加做一次评估。严重视网膜病变是阴道分娩的禁忌证,有增殖期视网膜病变的患者要在产后半年内进行眼科随访。第一次产检还要进行肾脏评估,如果血肌酐在120 μ mol/L以上,或尿微量白蛋白/肌酐 > 30 mg/g,或24 h尿蛋白在2 g,需要推荐给肾病科医生。如果出现大量蛋白尿(5 g/d),需要采取预防血栓形成的措施。

2.6 GDM 分娩时间、方式及血糖控制目标 分娩时机及分娩方式目前仍有争议。2004年美国糖尿病协会指南推荐没有特殊情况下38周分娩。

ACOG认为在良好的饮食或药物控制下不需要在40周之前分娩。2015年NICE指南推荐GDM患者最迟要在40+6周之前分娩。糖尿病不是剖宫产的适应证,而且,之前剖宫产的糖尿病患者再次妊娠仍可选择阴道分娩,但是需要向彩超提示巨大儿的GDM患者解释阴道分娩、引产和剖宫产的利弊。如果采用全麻,从麻醉开始到结束每30 min需要监测1次血糖。分娩过程中每小时需要监测1次指血,维持在4~7 mmol/L之间。如果指血不能维持在4~7 mmol/L以及1型糖尿病患者,一旦分娩启动即可使用静脉葡萄糖加胰岛素输注。

3 小结

GDM并非真正意义上的糖尿病,其与1型糖尿病、2型糖尿病等有着本质的区别,它可能只是一种糖耐量异常,也可能是其他类型的糖尿病在妊娠期间的暂时显现。所以,GDM应在产后6周以上给予复查,重新按照非妊娠的常规诊断标准确认其归属。更敏感的GDM诊断指标有助于糖尿病的早期诊断,从而减少并发症的发生。治疗上超短效胰岛素类似物已被建议在妊娠期使用,口服降糖药物在孕期使用的安全性和有效性得到了更多的证明。但是,关于GDM的筛查方案、诊断标准以及控制目标,各权威指南尚存争议,需要更多的循证依据方可达成共识。

参 考 文 献

- [1] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1): S14-S80. DOI: 10.2337/dc14-S014.
- [2] Falavigna M, Prestes I, Schmidt MI, et al. Impact of gestational diabetes mellitus screening strategies on perinatal outcomes: a simulation study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 99(3): 358-365. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.12.009.
- [3] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. 2015. London: National Institute for Health and Care Excellence.
- [4] Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, 8(3): CD003395. DOI: 10.1002/14651858.CD003395.pub2.
- [5] Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women[J]. Diabetes Care, 2007, 30(4): 771-776. DOI: 10.1002/dmrr.271.
- [6] Lloyd A, Townsend C, Munro V, et al. Cost-effectiveness of insulin aspart compared to human insulin in pregnant women with type 1 diabetes in the UK[J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25(3): 599-605. DOI: 10.1185/03007990802668208.
- [7] Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(10): 2012-2017. DOI: 10.2337/dc11-2264.
- [8] Poomalar GK. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus[J]. World J Diabetes, 2015, 6(2): 284-295. DOI: 10.4239/wjdl.v6.i2.284.
- [9] Combs CA. Continuous glucose monitoring and insulin pump therapy for diabetes in pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25: 2025-2027. DOI: 10.3109/14767058.2012.670409.
- [10] Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(2 Pt 1): 406-416. DOI: 10.1097/01.AOG.0000433006.09219.fl.
- [11] Walker JD. NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline 63[J]. Diabet Med, 2008, 25(9): 1025-1027. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02532.x.
- [12] Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358: 2003-2015. DOI: 10.1056/NEJMoa0707193.
- [13] 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.
- [14] Marques P, Carvalho MR, Pinto L, et al. Metformin safety in the management of gestational diabetes[J]. Endocr Pract, 2014, 20(10): 1022-1031. DOI: 10.4158/EP14018.OR.
- [15] 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/dc11-2241.
- [16] 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. DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.04.028.
- [17] Kavitha N, De S, Kanagasabai S. Oral hypoglycemic agents in pregnancy: an update[J]. J Obstet Gynaecol India, 2013, 63: 82-87. DOI: 10.1007/s13224-012-0312-z.
- [18] Zeng YC, Li MJ, Chen Y, et al. The use of glyburide in the management of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. Adv Med Sci, 2014, 59(1): 95-101. DOI: 10.1016/j.advms.
- [19] Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, et al. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(1): 193-205. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318190a459.
- [20] Rowan JA, Gao W, Hague WM, et al. Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): 9-16. DOI: 10.2337/dc09-1407.
- [21] 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.

(收稿日期: 2015-06-27)