DOI:10.16016/j.1000-5404.201412115

论著

胰岛素泵双波疗法在妊娠糖尿病中的应用

赵 鑫[1],贾晓炜[2],贾贺堂[2] (075000 河北 张家口,河北北方学院[1],100091 北京,解放军第309医院内分泌科[2])

[摘要] **目的** 观察实施动态血糖监测联合胰岛素泵双波疗法在妊娠糖尿病中的疗效研究。**方法** 选取正常孕妇20例及妊娠糖尿病患者46例,将妊娠糖尿病患者分为胰岛素泵常规波治疗组和胰岛素泵双波治疗组,对所有入组孕妇实施动态血糖监测。对比3组平均血糖值、平均血糖漂移幅度、三餐后血糖漂移幅度、低血糖发生率、日内血糖波动最大幅度及妊娠结局。**结果** 与常规波组相比,双波组平均血糖漂移幅度[(2.26±0.94)mmol/L *vs* (3.52±1.41)mmol/L]、三餐后血糖漂移幅度、日内血糖波动最大幅度[(4.24±0.40)mmol/L *vs* (6.56±1.32)mmol/L]及剖宫产的发生率(8.7% *vs* 34.78%)显著降低($P<0.05$,$P<0.01$)。**结论** 同胰岛素泵常规波形治疗方案相比,胰岛素泵双波疗法在妊娠糖尿病患者血糖控制的稳定性方面更具优势,可以有效降低剖宫产率。

[关键词] 妊娠糖尿病;动态血糖监测;胰岛素泵;双波疗法
[中图法分类号] R587.1; R714.256; R977.15 [文献标志码] A

Therapeutic efficiency dual-wave bolus of insulin pump in treatment of gestational diabetes mellitus

Zhao Xin[1], Jia Xiaowei[2], Jia Hetang[2] ([1]Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei Province, 075000; [2]Department of Endocrinology, No. 309 Hospital of PLA, Beijing, 100091, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the curative effect of continuous glucose monitoring combined with dual-wave bolus of insulin pump in the treatment of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Twenty normal pregnant women and 46 pregnant women with GDM were selected in the study, and 46 pregnant women with GDM were randomly divided into a normal-wave bolus of insulin pump therapy group and a dual-wave bolus of insulin pump therapy group. All the pregnant women received continuous glucose monitoring. The mean blood glucose (MBG), mean amplitude of glycemic excursion (MAGE), postprandial glucose excursions (PPGE), largest amplitude of glycemic excursions (LAGE), frequency of hypoglycemic incidence and pregnancy outcomes were compared. **Results** Compared with the normal-wave bolus of insulin pump therapy group, the MAGE (2.26±0.94 *vs* 3.52±1.41 mmol/L), PPGE, LAGE (4.24±0.40 *vs* 6.56±1.32 mmol/L), and caesarean section rate (8.7% *vs* 34.78%) were lower in the dual-wave bolus of insulin pump therapy group ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion** Compared with normal-wave bolus of insulin pump therapy, dual-wave bolus of insulin pump therapy shows better glucose control stability for the pregnant women with GDM, and can effectively reduce the cesarean section rate.

[**Key words**] gestational diabetes mellitus; continuous glucose monitoring; insulin pump; dual-wave bolus therapy

Corresponding author: Jia Hetang, E-mail: jiahetang001@163.com

[通信作者] 贾贺堂,E-mail:jiahetang001@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150310.1659.016.html(2015-03-10)

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM)是指妊娠时发生或是第一次确诊的任何程度的糖耐量减低。近年来,由于人们生存环境、生活方式的改变以及产检的规范化,GDM的检出率呈逐年升高的趋势。妊娠期血糖控制欠佳,将会增加巨大胎儿、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿高胆红素血症、妊娠期高血压疾病、剖宫产等围产期并发症的发病率[1-2],增加孕妇产后发展为2型糖尿病及后代患代谢性疾病和心血管疾病的风险[3]。因此,为保证母婴健康,应严格控制妊娠期血糖。

目前胰岛素泵联合动态血糖监测在临床上逐渐得到推广应用,但是胰岛素泵的双波功能却未被作为常规的治疗路径。2012年1月至2014年5月,我院收治的46例妊娠糖尿病患者,分别采用胰岛素泵常规波及双波进行治疗,旨在优化妊娠糖尿病患者的血糖控制和改善妊娠结局,为指导临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

自2012年1月至2014年5月我院收治的GDM病例46例,按照患者就诊先后顺序分为胰岛素泵常规波治疗组、胰岛素泵双波治疗组。两组孕妇均无急慢性感染性疾病、无妊娠期高血压疾病、无肝肾疾病、无巨大胎儿史,非人工妊娠。同时选择20例经过口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)实验排查,糖耐量正常的孕妇作为对照组。本研究已获得伦理委员会批准,进行了临床试验注册,所有患者知情同意。

1.2 诊断标准

根据美国糖尿病协会(American diabetes association, ADA)2011年提出的诊断标准[4]:在未知是否具有糖尿病的怀孕妇女中,对妊娠24~28周的孕妇进行75 g OGTT,满足空腹血糖≥5.1 mmol/L,或1 h血糖≥10.0 mmol/L,或2 h血糖≥8.5 mmol/L的任何一点血糖值即可诊断为GDM。

1.3 研究方法

所有实验对象使用美敦力公司动态血糖监测系统记录血糖情况,同时对血糖监测情况通过每日测4次末梢血糖(三餐前、22:00)的输入进行校准,同时记录进食、加餐、运动等事件。

1.3.1 饮食控制及运动 所有GDM患者按照标准体质量指数及孕周计算热量,进行饮食控制。对于妊娠前24周的孕妇,总热量(kJ)=(25~30)×标准体质量×4.184,妊娠24~30周的孕妇,总热量(kJ)=[(25~30)×标准体质量+150]×4.184,妊娠超过30周,总热量(kJ)=[(25~30)×标准体质量+300]×4.184,其中碳水化合物占总热量的50%~55%,蛋白质占20%~25%,脂肪20%~30%[5]。实行少量多餐,定时定量,分为早、中、晚3次正餐和上午、下午、睡前1 h 3次加餐,3次正餐的时间分别为7:30~8:00、11:30~12:00、17:30~18:00,3次加餐的时间分别为每2次正餐之间和睡前1个h,3次正餐分别占总热量的15%、25%、25%,其余平均分配到加餐[6]。期间告知孕妇避免食用粥类食物及油炸食品,鼓励患者进食粗粮和血糖生成指数低的食物。要求患者正餐后45 min,进行20~30 min低到中等强度的有氧运动,以不引起胎儿窘迫及宫缩为宜。

1.3.2 胰岛素泵治疗 使用美敦力722胰岛素泵,所用胰岛素为生物合成人胰岛素。所有使用胰岛素泵控制血糖的患者,均于3次正餐前使用相应波形输注胰岛素大剂量,根据血糖情况调整胰岛素泵的基础率及大剂量,双波治疗组根据餐后血糖波动情况调整双波输注时间和剂量,加餐前不予胰岛素大剂量输注。

1.4 观察指标

观察指标包括:①平均血糖值(mean blood glucose, MBG):受试者实施动态血糖监测期间所测血糖的平均值。②平均血糖漂移幅度(mean amplitude of glycemic excursion, MAGE):以波动峰值到谷值的方向计算波动幅度(amplitude of glycemic excursions, AGE),将AGE大于1个标准差计为有效波动,MAGE是24 h动态血糖监测期间所有有效波动的平均值。③三餐后血糖漂移幅度(postprandial glucose excursions, PPGE):包括早餐后血糖漂移幅度(the breakfast postprandial glucose excursions, BPPGE)、午餐后血糖漂移幅度(the lunch postprandial glucose excursions, LPPGE)、晚餐后血糖漂移幅度(the dinner postprandial glucose excursions, DPPGE)。④日内血糖波动最大幅度(largest amplitude of glycemic excursions,LAGE),即24 h动态血糖监测期间最高与最低血糖值之差。⑤低血糖发生率。⑥妊娠结局(巨大胎儿、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿高胆红素血症、妊娠期高血压疾病、剖宫产)。

1.5 统计学方法

使用SPSS16.0统计软件对数据进行统计处理,3组一般资料分析采用单因素方差分析,计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,两组间计量资料的比较采用两独立样本的t检验,两组间计数资料的比较采用χ^2检验。

2 结果

2.1 3组一般临床资料

3组年龄、孕周、BMI、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)差异无统计学意义($P>0.05$)。3组糖化血红蛋白(HbA1c)差异有统计学意义($P<0.01$),常规波组同双波组相比,HbA1c差异无统计学意义($t=0.70$, $P>0.05$,表1)。

2.2 3组平均血糖水平、低血糖发生率、血糖漂移情况及全天胰岛素用量

双波组同常规波组比较,MBG、低血糖发生率、全天胰岛素用量差异无统计学意义($P>0.05$),MAGE、BPPGE、LPPGE、DPPGE、LAGE均显著低于常规波组($P<0.05$, $P<0.01$ 表2)。

2.3 3组妊娠结局的比较

双波组同常规波组比较,剖宫产率明显降低($P<0.05$),在巨大胎儿、新生儿呼吸窘迫综合征、新生儿高胆红素血症、妊娠期高血压疾病方面,差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

表3 3组妊娠结局的比较[例(%)]

组别	例数	巨大胎儿	新生儿呼吸窘迫综合征	新生儿高胆红素血症	妊娠期高血压疾病	剖宫产
正常组	20	0(0)	0(0)	1(4.34)	0(0)	1(4.34)
常规波组	23	1(4.34)	0(0)	2(8.70)	0(0)	8(34.78)[a]
双波组	23	0(0)	0(0)	2(8.70)	1(4.34)	2(8.70)[b]

a:$P<0.05$,与正常组比较;b:$P<0.05$,与常规波组比较

3 讨论

妊娠期孕妇体内代谢发生复杂变化,随着孕周的增加,孕妇体内的皮质醇、雌激素、人胎盘催乳素、胎盘生长激素、孕酮及胎盘胰岛素酶水平明显增高,胰岛素抵抗增强,肌肉和内脏器官对葡萄糖的摄取利用减少,使得血糖的控制及变化更为复杂。

动态血糖监测系统可以提供连续、全面、可靠的全天血糖信息,回顾血糖波动的趋势,发现不易被传统监测方法所探测的高血糖和低血糖[7]。报告中血糖情况以曲线图、饼图及表格等形式呈现,在确保数据准确性的前提下定量和定性地描述患者血糖水平及血糖波动特征,对妊娠期糖尿病患者的血糖监测尤为适用。

妊娠糖尿病患者首选使用胰岛素控制血糖。胰岛素泵可以模拟生理性的胰岛素分泌,可准确控制胰岛素输注的剂量、时间和速度,已有临床研究证实,与传统的每日多次皮下注射胰岛素相比,胰岛素泵可以有效降低糖化血红蛋白水平,减少胰岛素用量,对于血糖控制欠佳的患者,是安全、可靠的选择[8]。

MBG可以反映总体血糖控制水平,在MBG方面,双波组和常规波组无明显差异,但MBG不能反映血糖波动的程度。血糖波动作为血糖紊乱的一个组成部分,与多种糖尿病慢性并发症的发生、发展有关,已成为糖尿病慢性并发症的重要独立影响因素[9]。在妊娠糖尿病患者中,与不良妊娠结局有关,尤其对巨大胎儿的影响最为显著[10]。因此妊娠期血糖控制需要严格达标,严格达标既包括血糖控制目标值的达标,即空腹血糖≤5.3 mmol/L,餐后1 h血糖≤7.8 mmol/L,餐

表1 3组一般临床资料($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	BMI(kg/m^2)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-c(mmol/L)	LDL-c(mmol/L)	HbA1c(%)
正常组	20	30.3±4.4	27.4±5.2	26.0±4.5	2.88±0.76	6.49±1.08	1.65±0.21	3.48±0.48	4.7±0.3
常规波组	23	31.2±4.9	26.9±7.1	27.9±6.5	3.00±0.58	6.75±1.25	1.63±0.25	3.78±0.60	6.9±0.5
双波组	23	29.5±3.8	26.0±4.0	28.2±4.1	2.87±0.57	7.18±1.28	1.59±0.17	3.70±0.70	7.1±0.4
F		0.94	0.21	0.73	0.32	0.42	0.23	0.32	126.6
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01

表2 3组平均血糖水平、低血糖发生率及血糖漂移情况比较

组别	例数	MBG (mmol/L)	低血糖发生率[例(%)]	MAGE (mmol/L)	PPGE(mmol/L)			LAGE (mmol/L)	全天胰岛素用量(U)
					BPPGE	LPPGE	DPPGE		
正常组	20	5.62±0.31	0(0)	1.76±0.88	2.19±0.85	1.59±0.80	1.81±1.00	3.15±0.63	–
常规波组	23	6.34±0.51[a]	6(26.09)[a]	3.52±1.41[b]	3.70±1.10[b]	3.46±1.39[b]	4.10±1.33[b]	6.56±1.32[b]	32.8±5.14
双波组	23	6.03±0.44	2(8.70)	2.26±0.94[bd]	2.72±1.02[c]	2.91±0.66[d]	2.42±0.96[d]	4.24±0.40[ad]	32.3±6.57

a:$P<0.05$, b:$P<0.01$,与正常组比较 c:$P<0.05$, d:$P<0.01$,与常规波组比较

后2 h血糖≤6.7 mmol/L[4]；又包括要求保证血糖控制平稳，避免血糖的大幅度波动，尤其是要避免低血糖的发生。

MAGE可以将滤去波动幅度未超过一定阈值的细小波动，从而真正反映血糖的波动幅度而不仅仅是统计学意义上的离散特征，用于量化全天血糖主要波动情况，来评估日内血糖变异，被认为是评估血糖波动的金标准[11]。朱延华等[12]研究发现，妊娠期血糖特点以餐后血糖的升高及波动为主，空腹血糖相对正常，因此GDM患者血糖控制的重点应放在餐后血糖上。PPGE用于评估GDM患者餐后血糖波动幅度。

国外一项针对进食低升血糖指数膳食的1型糖尿病患者的研究显示，胰岛素泵双波疗法较常规波可以更好地控制餐后血糖，减少餐后血糖波动[13]。妊娠期妇女进食糖类后，血糖峰值高于非孕期并延迟出现，恢复正常水平也缓慢[14]，正餐后血糖下降的过程中易与加餐后出现的血糖小高峰重叠，从而血糖谱出现“高而宽”的特征。本研究中采用胰岛素泵双波模式进行餐前大剂量输注，可以使胰岛素大剂量在指定时间内分次输注，既允许立即释放一定比例的胰岛素，又可以在较长的时间内延长胰岛素的释放，这样就同时了控制正餐及加餐后出现的血糖高峰，且可以避免下一餐前高血糖的发生，有效减少血糖波动。同常规波组相比，双波治疗组MAGE、PPGE、LAGE均显著降低。

综上所述，胰岛素泵双波疗法更符合GDM患者的饮食规律，减少血糖漂移幅度，在对血糖控制的稳定性方面具有显著优势，在改善妊娠结局方面，可以降低剖宫产率，对于指导临床，保证母婴安全具有重要意义。因此，在妊娠糖尿病的治疗过程中，胰岛素泵的双波功能应引起临床医师的重视。但由于本研究样本量较少，双波疗法在改善妊娠结局其他方面较常规波是否具有优势，需要扩大样本量进一步研究。两组GDM患者及其后代代谢性疾病的发生率是否存在差别，应做好跟踪随访。

参考文献：

[1] Gui J, Li A, Su X, *et al*. Association between hyperglycemia in middle and late pregnancy and maternal-fetal outcomes: a retrospective study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2014, 14: 34.

[2] Hiersch L, Yogev Y. Impact of gestational hyperglycemia on maternal and child health[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2014, 17(3): 255-260.

[3] Hewapathirana N M, Murphy H R. Perinatal outcomes in type 2 diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2014, 14(2): 461.

[4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011[J]. Diabetes care, 2011, 34(Suppl 1): S11-S61.

[5] 付根学. 妊娠糖尿病诊治进展[J]. 河北医药, 2011, 33(10): 1559-1560.

[6] 蒋秀, 李彩霞. 个体化饮食指导在妊娠期糖尿病治疗中的临床价值分析[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(21): 18-20.

[7] Khadilkar K S, Bandgar T, Shivane V, *et al*. Current concepts in blood glucose monitoring[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(Suppl 3): S643-S649.

[8] Reznik Y, Cohen O, Aronson R, *et al*. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial[J]. Lancet, 2014, 384(9950): 1265-1272.

[9] 周健, 贾伟平. 血糖波动的评估方法及研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(3): 261-264.

[10] Su J B, Wang X Q, Chen J F, *et al*. Glycemic variability in gestational diabetes mellitus and its association with β cell function[J]. Endocrine, 2013, 43(2): 370-375.

[11] 莫一菲, 周健, 贾伟平. 血糖波动的评价指标--平均血糖波动幅度的临床意义及研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(3): 259-263.

[12] 朱延华, 杨旭斌, 许雯, 等. 妊娠糖尿病患者动态血糖谱的特点及其意义[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(9): 529-531.

[13] O'Connell M A, Gilbertson H R, Donath S M, *et al*. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type[J]. Diabetes Care, 2008, 31(8): 1491-1495.

[14] 廖二元, 莫朝晖. 内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1528.

（**收稿**:2014-12-01;**修回**:2014-12-22）

（编辑　王小寒）