

## 先证妊娠期糖尿病的正常糖耐量妇女的血糖波动变化

徐峰<sup>1</sup>, 王咏梅<sup>2</sup>, 庄蕾<sup>3</sup>, 王雪琴<sup>1\*</sup>, 乔海凤<sup>2</sup>, 苏建彬<sup>1</sup>, 王晓华<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>南通大学第二附属医院内分泌科, <sup>2</sup>妇产科, 江苏 南通 226001; <sup>3</sup>南通市第二人民医院内分泌科, 江苏 南通 226002)

**[摘要]** 目的:分析先证妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的正常糖耐量妇女的血糖波动变化特点。方法:南通大学第二附属医院就诊的 GDM 妇女在产后 1 年内进行 75 g 口服葡萄糖耐量试验,选择 61 例正常糖耐量妇女(空腹血糖 $<5.6$  mmol/L, 糖负荷 2 h $<7.8$  mmol/L)纳入研究组(PGDM 组)。同时选择 61 例年龄匹配的无 GDM 病史的正常糖耐量妇女为对照组(NC 组)。所有对象均进行连续 72 h 动态血糖监测,并计算血糖波动参数,包括血糖标准差、平均血糖、平均血糖绝对差、平均血糖波动幅度、餐后血糖面积。结果:PGDM 组血糖波动指标血糖标准差 $[(1.1 \pm 0.3)$  mmol/L vs.  $(0.9 \pm 0.2)$  mmol/L,  $P < 0.05$ ]、平均血糖 $[(6.4 \pm 0.9)$  mmol/L vs.  $(5.8 \pm 1.0)$  mmol/L,  $P < 0.05$ ]、平均血糖绝对差 $[(1.3 \pm 0.4)$  mmol/L vs.  $(1.1 \pm 0.4)$  mmol/L,  $P < 0.05$ ]、平均血糖波动幅度 $[(2.5 \pm 0.4)$  mmol/L vs.  $(1.9 \pm 0.5)$  mmol/L,  $P < 0.05$ ]、餐后血糖波动面积 $[(22.5 \pm 3.2)$  mmol/(L·h) vs.  $(19.8 \pm 3.5)$  mmol/(L·h),  $P < 0.05$ ]均明显高于 NC 组。结论:先证 GDM 病史的正常糖耐量妇女血糖波动指标明显高于无 GDM 病史的正常糖耐量妇女。

**[关键词]** 血糖波动;正常糖耐量;妊娠期糖尿病

**[中图分类号]** R714.256

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2015)11-1620-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20151126

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)指妊娠期初次发生不同程度的糖耐量异常。正常妊娠时,胰岛素敏感性较孕前下降 50%~60%,胰岛素糖处理能力下降约 50%,同时胰岛素分泌代偿性增加 2.0~2.5 倍,以维持正常血糖水平;当母体胰岛不能分泌足够的胰岛素来代偿日益异常加重的胰岛素抵抗时,即发生 GDM<sup>[1-2]</sup>。

GDM 患者在产后有较高的 2 型糖尿病风险和血糖代谢改变<sup>[3-5]</sup>。GDM 患者在产后 5 年内 2 型糖尿病的累积发病率增加最为明显<sup>[6]</sup>。这些关系提示 GDM 和 2 型糖尿病有相似的病理生理机制:胰岛  $\beta$  细胞分泌受损和靶组织对胰岛素敏感性下降。GDM 患者在产后即使表现为正常糖耐量(空腹血糖 $<5.6$  mmol/L,糖负荷 2 h $<7.8$  mmol/L),也会出现胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞分泌受损<sup>[7]</sup>,患者血糖稳态也可能发生改变。

动态血糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS, 美墩力公司, 美国)为类似 Holter 的微创血糖监测系统,有助于认识血糖波动变化的趋势、幅度、频率、时间以及原因等<sup>[8-9]</sup>。应用动态血

糖监测系统可以观察到 GDM 患者产后血糖波动变化。目前关于先证 GDM 的正常糖耐量妇女的详细血糖波动变化的研究较少。

本研究应用 CGMS 系统观察有 GDM 病史的正常糖耐量妇女的血糖波动变化,希望为临床早期干预提供依据。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

2010 年 3 月—2014 年 10 月南通大学第二附属医院内分泌科就诊的 GDM 患者,在产后 6~12 个月内复查,进行 75 g 口服葡萄糖耐量试验,选择正常糖耐量 61 例,招募进入研究组(PGDM 组)。同时在我院体检中心选择 61 例年龄匹配的无 GDM 史的正常糖耐量妇女为对照组(NC 组)。正常糖耐量标准为空腹血糖 $<5.6$  mmol/L,糖负荷 2 h $<7.8$  mmol/L<sup>[10]</sup>。GDM 诊断标准<sup>[10]</sup>:空腹血糖 5.3 mmol/L,糖负荷 1 h 10.0 mmol/L,糖负荷 2 h 8.6 mmol/L,有 2 项超过以上标准为 GDM。本研究经南通大学第二附属医院伦理委员会论证符合伦理学要求,所有入试者均签署知情同意书。

#### 1.2 方法

两组人体参数测量包括体重指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。检测糖化血红蛋

**[基金项目]** 南通市社会事业科技创新与示范计划项目(HS2013006)

\* 通信作者 (Corresponding author), E-mail: wangxueqin@medmail.com.cn

白(HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,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)等生化指标。两组均进行 75 g 口服葡萄糖耐量试验,并在 0、30、60、120、180 min 抽血同步检测血糖(glucose,Glu)水平和胰岛素(insulin,Ins)浓度。

两组采用 CGMS 进行 72 h 血糖监测:①日内平均血糖水平(mean blood glucose,MBG),为监测期间所有测定值的平均值;②血糖水平标准差(standard deviation of blood glucose,SDBG),为监测期间所有测定值的标准差;③日内平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions,MAGE),筛选波动幅度大于 1 个 SDBG 的血糖波动,根据第 1 个有效波动的方向统计血糖波动幅度,为所有血糖波动幅度的平均值<sup>[11]</sup>;④日间血糖平均绝对差(mean of daily differences,MODD),取连续 2 个 24 h 期间测定值,其相匹配测定值间的平均绝对差为 MODD<sup>[12]</sup>;⑤餐后血糖波动面积(incremental areas above preprandial glucose values,AUCpp)<sup>[13]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 软件进行统计学处理。计量资料采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,如果为非正态分布采用中位数(四分位间距)表示,非正态分布者经对数转换成正态分布数据后再进行统计分析。两组指标比较采用 *t* 检验, $P \leq 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般临床指标比较

PGDM 组 BMI、SBP、TC、LDL-C、HbA1c 均明显高于 NC 组( $P < 0.05$ ),HDL-C 低于 NC 组( $P < 0.05$ )。两组年龄、DBP、TG 无明显差异( $P > 0.05$ ,表 1)。

### 2.2 两组糖耐量指标比较

两组在 75 g 口服葡萄糖耐量试验过程中,PGDM 组 30、60、120 min 血糖水平高于 NC 组 ( $P < 0.05$ ),两组在 0、180 min 血糖水平无明显差异( $P > 0.05$ );PGDM 组 60 min 胰岛素水平高于 NC 组( $P < 0.05$ ),两组在 0、30、120、180 min 胰岛素水平无明显差异( $P > 0.05$ ,表 2)。

### 2.3 两组血糖波动指标比较

PGDM 组血糖波动指标 SDBG、MBG、MODD、MAGE、AUCpp 均明显高于 NC 组( $P$  均  $< 0.05$ ,表 3,图 1)。

## 3 讨论

血糖代谢紊乱不仅局限于空腹和餐后高血糖,还可以延伸到血糖波动,血糖波动包括血糖上升(餐后血糖上升)和血糖下降(餐间血糖下降)改变<sup>[14]</sup>。除了平均高血糖,血糖波动也是糖尿病并发症的独立危险因素<sup>[15]</sup>。不仅糖尿病患者有血糖波动表现,而且正常血糖人群和糖尿病前期人群也有血糖波动<sup>[16]</sup>。衡量血糖波动主要依赖于 CGMS,根据得到的 CGMS 血糖监测数值,可以计算各种血糖波动参数指标<sup>[12]</sup>,包括日内、日间、餐后血糖稳定性的评估参数等。SDBG 是评估血糖波动的经典指标,MODD 是

表 1 两组一般临床指标比较

指标	NC 组(n=61)	PGDM 组(n=61)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	30 ± 6	29 ± 5	0.793	0.429
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.5 ± 3.2	25.9 ± 3.1	2.332	0.021
SBP(mmHg)	120 ± 17	129 ± 14	3.338	0.001
DBP(mmHg)	76 ± 9	75 ± 10	0.593	0.554
TG(mmol/L)	0.7(0.6~1.3)	0.8(0.6~1.4)	0.965	0.337
TC(mmol/L)	4.3 ± 0.8	5.7 ± 1.1	7.691	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.3	2.642	0.009
LDL-C(mmol/L)	2.4 ± 0.5	3.3 ± 0.9	6.496	<0.001
HbA1c(%)	5.5 ± 0.5	5.7 ± 0.4	2.558	0.012

表 2 两组糖耐量指标比较

指标	NC 组(n=61)	PGDM 组(n=61)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
Glu <sub>0</sub> (mmol/L)	4.5 ± 0.6	4.6 ± 0.7	1.600	0.112
Glu <sub>30</sub> (mmol/L)	7.8 ± 1.7	8.8 ± 1.7	3.058	0.003
Glu <sub>60</sub> (mmol/L)	7.3 ± 2.8	8.6 ± 2.6	2.842	0.005
Glu <sub>120</sub> (mmol/L)	5.3 ± 1.3	6.0 ± 1.1	3.343	0.001
Glu <sub>180</sub> (mmol/L)	4.3 ± 1.0	4.3 ± 0.9	0.028	0.978
Ins <sub>0</sub> (miu/L)	5.6(4.0~7.9)	6.0(3.9~9.3)	0.413	0.680
Ins <sub>30</sub> (miu/L)	63.2(36.2~93.8)	55.5(31.4~75.4)	1.323	0.188
Ins <sub>60</sub> (miu/L)	40.5(28.2~67.5)	67.6(41.2~95.8)	3.339	0.001
Ins <sub>120</sub> (miu/L)	25.3(19.7~38.1)	37.2(16.4~48.3)	1.233	0.220
Ins <sub>180</sub> (miu/L)	7.0(4.5~12.9)	8.4(5.6~13.8)	0.856	0.394

表 3 两组血糖波动指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	NC 组 (n=61)	PGDM 组 (n=61)	t 值	P 值
MBG(mmol/L)	5.8 ± 1.0	6.4 ± 0.9	2.326	0.025
SDBG(mmol/L)	0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.3	2.930	0.004
MODD(mmol/L)	1.1 ± 0.4	1.3 ± 0.4	2.301	0.023
MAGE(mmol/L)	1.9 ± 0.5	2.5 ± 0.4	4.518	<0.001
AUCpp[mmol/(L·h)]	19.8 ± 3.5	22.5 ± 3.2	4.529	<0.001

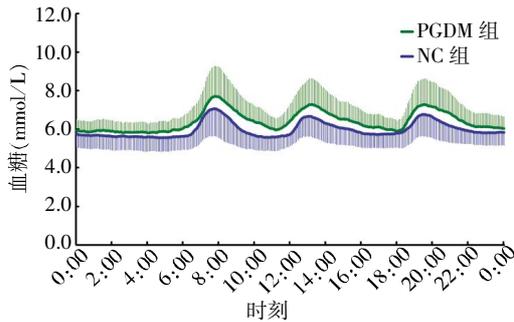


图 1 两组血糖波动变化曲线

评估日间血糖波动的有效参数, MAGE 是评估日内血糖波动的金标准参数, AUCpp 是评估餐后血糖波动的有效参数<sup>[12]</sup>。

本研究发现先证 GDM 的正常糖耐量妇女血糖波动指标明显高于年龄匹配的无 GDM 病史的正常糖耐量妇女。既往有研究显示在糖尿病高危人群中, 虽然糖耐量正常, 但是血糖波动指标却已经升高。Moreau 等<sup>[17]</sup>发现糖耐量正常的囊性纤维变性患者血糖波动已达到糖尿病前期或糖尿病的血糖波动范围。Madhu 等<sup>[18]</sup>发现一级直系亲属为 2 型糖尿病的人群, 虽糖耐量正常, 经 CGMS 监测血糖波动已经升高, 90% 人群有血糖波动超过或达到糖耐量异常 (impaired glucose tolerance, IGT) 的血糖波动, 15% 人群有血糖波动达到糖尿病的血糖波动范围。Borg 等<sup>[19]</sup>在 HbA1c 转换平均血糖的研究发现, 经空腹血糖和 HbA1c 诊断的非糖尿病人群, 93% 人群血糖波动值超过 IGT 切点值 7.8 mmol/L, 9% 人群血糖波动值超过 11.1 mmol/L。本课题组前期研究在糖负荷 1 h 血糖升高的正常糖耐量人群进行 CGMS 血糖监测, 发现其血糖波动指标明显升高<sup>[20]</sup>。先证 GDM 的正常糖耐量妇女, 糖耐量试验未发现其血糖稳态改变, 但 CGMS 血糖监测能够发现其血糖波动指标明显升高, 验证了这类人群确实是糖尿病高危人群。

先证 GDM 的正常糖耐量妇女血糖波动可能与其胰岛  $\beta$  细胞受损相关。本课题组既往研究发现 GDM 血糖波动与胰岛  $\beta$  细胞受损相关<sup>[21]</sup>。Retnakaran 等<sup>[4]</sup>发现妊娠期间不同程度的血糖代谢异常在产后表现有不同程度胰岛  $\beta$  细胞功能受损, 同

时 GDM 患者产后即使糖耐量正常, 也有胰岛素分泌减弱<sup>[7]</sup>。本研究也发现, 有 GDM 的正常糖耐量妇女也有胰岛  $\beta$  细胞功能受损, 这可能解释其血糖波动的内在原因。

综上所述, 先证 GDM 的正常糖耐量妇女血糖波动指标明显高于无 GDM 病史的正常糖耐量妇女, 对这类糖尿病高危人群需要临床密切关注。

[参考文献]

- [1] Homko C, Sivan E, Chen X, et al. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(2): 568-573
- [2] Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, et al. Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy[J]. Diabetes Care, 1997, 20(11): 1717-1723
- [3] Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2004, 21(2): 103-113
- [4] Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, et al. Glucose intolerance in pregnancy and future risk of pre-diabetes or diabetes[J]. Diabetes Care, 2008, 31(10): 2026-2031
- [5] Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, et al. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2): 670-677
- [6] 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
- [7] Seghieri G, Tesi F, Anichini R, et al. Influence of gestational diabetes on the long-term control of glucose tolerance[J]. Diabetologia, 2007, 50(11): 2234-2238
- [8] Chinese Diabetes Society. Chinese clinical guideline for continuous glucose monitoring (2012) [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(23): 4167-4174
- [9] Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, et al. Continuous glucose monitoring: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10): 2968-2979
- [10] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2008, 31(Suppl 1): S55-60
- [11] Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes[J]. JAMA, 2006, 295(14): 1681-1687

- [12] Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, et al. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(9):921-928
- [13] Zhou J, Jia W, Bao Y, et al. Glycemic variability and its responses to intensive insulin treatment in newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Med Sci Monit*, 2008, 14(11):CR552-558
- [14] Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2008, 2(6):1094-1100
- [15] Monnier L, Colette C, Owens DR. Integrating glycaemic variability in the glycaemic disorders of type 2 diabetes: a move towards a unified glucose tetrad concept [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(5):393-402
- [16] Wang C, Lv L, Yang Y, et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(6):810-815
- [17] Moreau F, Weiller MA, Rosner V, et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance[J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40(7):502-526
- [18] Madhu SV, Muduli SK, Avasthi R. Abnormal glycemic profiles by CGMS in obese first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(6):461-465
- [19] Borg R, Kuenen JC, Carstensen B, et al. Real-life glycaemic profiles in non-diabetic individuals with low fasting glucose and normal HbA1c: the A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(8):1608-1611
- [20] Su JB, Chen T, Xu F, et al. Glycemic variability in normal glucose regulation subjects with elevated 1-h postload plasma glucose levels[J]. *Endocrine*, 2014, 46(2):241-248
- [21] Su JB, Wang XQ, Chen JF, et al. Glycemic variability in gestational diabetes mellitus and its association with  $\beta$  cell function[J]. *Endocrine*, 2013, 43(2):370-375

[收稿日期] 2015-05-30

(上接第 1596 页)

发病中的作用,并进一步探讨其调控机制。

[参考文献]

- [1] Sonkoly E, Wei T, Jamon PC, et al. MicroRNAs: Novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis [J]. *PLoS One*, 2007, 2(7):e610
- [2] Furuta M, Kozaki KI, Tanaka S, et al. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(5):766-776
- [3] Viticchie G, Lena AM, Latina A, et al. MiR-203 controls proliferation, migration and invasive potential of prostate cancer cell lines [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(7):1121-1131
- [4] Tang Y, Luo X, Cui H, et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(4):1065-1075
- [5] Zhou M, Chen J, Zhou L, et al. Pancreatic cancer derived exosomes regulate the expression of TLR4 in dendritic cells via miR-203 [J]. *Cell Immunol*, 2014, 292(1-2):65-69
- [6] Cui JH, Qiao Q, Guo Y, et al. Increased apoptosis and expression of FasL, Bax and caspase-3 in human lupus nephritis class II and IV [J]. *J Nephrol*, 2012, 25(2):255-261

[收稿日期] 2015-06-16