

空腹血糖升高的妊娠期糖尿病 孕妇时间-血糖曲线下面积与妊娠结局的关系

刘继群,董晨,简洁英

深圳市龙岗区第二人民医院产科,广东 深圳 518000

【摘要】目的 分析口服葡萄糖耐量试验(OGTT)中空腹血糖升高妊娠期糖尿病(GDM)孕妇的时间-血糖曲线下面积(AUC),并探讨其与不良妊娠结局的关系。方法 选取2015年1月至2018年2月在龙岗区第二人民医院产前检查并分娩的450例空腹血糖升高GDM孕妇及450例健康孕妇进行研究,计算OGTT-AUC,将900例孕妇按OGTT-AUC不同分为 >14.50 mmol/(L·h) [>14.50 mmol/(L·h)组] 383例和 <14.50 mmol/(L·h) [<14.50 mmol/(L·h)组] 517例;GDM孕妇按OGTT-AUC不同分为 <14.50 mmol/(L·h) [<14.50 mmol/(L·h)组] 128例、 $14.50\sim 16.79$ mmol/(L·h) [$14.50\sim 16.79$ mmol/(L·h)组] 125例、 $16.80\sim 18.49$ mmol/(L·h) [$16.80\sim 18.49$ mmol/(L·h)组] 106例和 ≥ 18.50 mmol/(L·h) [≥ 18.50 mmol/(L·h)组] 91例,比较各组孕妇的妊娠结局及胰岛素使用情况,并引入受试者工作特征(ROC)曲线,计算OGTT曲线下面积对大于胎龄儿(LGA)的预测值。结果 900例孕妇中 >14.50 mmol/(L·h)组及 <14.50 mmol/(L·h)组孕妇的LGA (6.8% vs 2.9%)、早产(8.1% vs 4.6%)、妊娠期高血压疾病(8.6% vs 2.7%)发生率比较, >14.50 mmol/(L·h)组明显高于 <14.50 mmol/(L·h)组,差异均有统计学意义($P<0.05$);GDM孕妇中四组的LGA的发生率及胰岛素使用率比较差异均有统计学意义($P<0.05$);四组孕妇的早产儿及妊娠期高血压疾病发生率呈逐渐增加趋势,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);四组孕妇的剖宫产发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);OGTT-AUC用于筛查LGA的ROC曲线下面积为0.621。结论 无论是否合并妊娠期糖尿病,对于OGTT-AUC大于 14.50 mmol/(L·h)的所有孕妇,其不良妊娠结局风险均明显升高。OGTT时间-血糖曲线下面积作为评价血糖水平的一项指标,对大于胎龄儿发生风险有很好的临床实用价值。

【关键词】 口服葡萄糖耐量试验;妊娠期糖尿病;曲线下面积;妊娠结局;空腹血糖

【中图分类号】 R714.256 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)17-2225-04

Relationship between the area under curve of time-blood glucose curve and pregnancy outcome in pregnant women of gestational diabetes mellitus with elevated fasting blood glucose. LIU Ji-qun, DONG Chen, JIAN Jie-ying. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second People's Hospital of Longgang District of Shenzhen, Shenzhen 518000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the area under (AUC) time-blood glucose curve of oral glucose tolerance test (OGTT) in pregnant women of gestational diabetes mellitus (GDM) with elevated fasting blood glucose, to explore its relationship with adverse pregnancy outcome. **Methods** A total of 450 pregnant women of gestational diabetes mellitus (GDM) with increased fasting blood glucose and 450 healthy pregnant women who received standard prenatal examination and delivered in the Second People's Hospital of Longgang District of Shenzhen from January 2015 to January 2018 were selected. According to different OGTT-AUC, 900 pregnant women were divided into >14.50 mmol/(L·h) group ($n=383$) and <14.50 mmol/(L·h) group ($n=517$). According to different OGTT-AUC, the GDM pregnant women were divided into <14.50 mmol/(L·h) group ($n=128$), $14.50\sim 16.79$ mmol/(L·h) group ($n=125$), $16.80\sim 18.49$ mmol/(L·h) group ($n=106$), ≥ 18.50 mmol/(L·h) group ($n=91$). The pregnancy outcomes and insulin use were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was introduced to calculate the predicted value of the area under the OGTT curve for large for gestational age (LGA). **Results** Among the 900 pregnant women, the >14.50 mmol/(L·h) group was significantly higher than <14.50 mmol/(L·h) group in the incidence of LGA (6.8% vs 2.9%), premature birth (8.1% vs 4.6%), and hypertension in pregnancy (8.6% vs 2.7%), with statistically significant differences ($P<0.05$). There was a statistically significant difference in the incidence of LGA and insulin use rate among the four groups of GDM pregnant women ($P<0.05$). The incidence of premature birth and hypertensive disorder complicating pregnancy in the four groups gradually increased, but there was no statistically significant difference between the four groups ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of cesarean section among the four groups ($P>0.05$). The area under the time-blood glucose curve of OGTT was 0.621 for LGA. **Conclusion** Regardless of GDM, the risk of adverse pregnancy outcomes is significantly increased in pregnant women with OGTT-AUC greater than 14.50 mmol/(L·h). As an index for evaluating blood glucose level, the area under the time-blood glucose curve of OGTT has good clinical practical value for the risk of LGA in pregnant women with GDM.

【Key words】 Oral glucose tolerance test (OGTT); Gestational diabetes mellitus (GDM); Area under the curve (AUC); Pregnant outcome; Fasting blood glucose

基金项目:广东省深圳市龙岗区经济和发展专项基金(编号:LGKCYLWS20018000086)

通讯作者:刘继群, E-mail: 32172022@qq.com

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的发病率近年在全球范围内逐步上升,根据世界卫生组织(WHO) 2013 颁布的《妊娠期高血糖诊断与分类标准》,我国的发病率为 17.5%^[1]。近年来,通过对 GDM 孕妇的规范诊疗和孕期血糖的严格控制,孕产妇和新生儿并发症已明显改善,但宫内高血糖暴露仍会增加子代发生糖代谢异常的风险,GDM 仍是子代发生糖耐量受损的独立危险因素^[2]。随着对该病发病机制的不断研究,人们认为大部分与胰岛素抵抗有关。有研究表明口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)时间-血糖曲线下面积(area under the curve, AUC)是依据口服葡萄糖耐量的时相信息来量化总血糖升高的指标之一,可以用来预测妊娠结局及产后糖尿病的发生^[3]。本研究旨在探讨空腹时间点血糖升高的妊娠期糖尿病孕妇时间-血糖曲线下面积与妊娠结局的相关性,旨在为进一步完善 GDM 的管理提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2018年12月在龙岗区第二人民医院产前检查并分娩,孕期规范诊治的450例空腹血糖升高的GDM孕妇及450例健康孕妇进行研究。纳入标准:单胎,孕24~28周行75g OGTT试验,空腹血糖升高的孕妇。排除标准:糖尿病合并妊娠者、严重的心肺或肝肾功能受损、良性肿瘤、<28周分娩及多胎等。糖尿病诊断标准:采用2010年国际糖尿病与妊娠研究组(IADPSG)推荐的诊断标准,即孕24~28周行OGTT试验,空腹及餐后1h、2h的血糖正常值上界分别为5.1 mol/L、10.0 mol/L、8.5 mol/L。任何一点血糖值达到或超过上述标准即诊断为GDM。确诊糖尿病后给予饮食及运动建议,定期检查,对血糖控制不佳者予胰岛素治疗。GDM孕妇平均年龄(29.67±1.47)岁,结束分娩平均孕龄(38.4±1.3)周。健康孕妇平均年龄(29.66±1.35)岁,结束分娩平均孕龄(39.5±1.2)周。GDM组及健康组孕妇的年龄、分娩孕龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究以本院医学伦理委员会批准,所有孕妇均自愿签署知情同意书。

1.2 分组方法 根据近似梯形面积公式计算AUC约等于两个梯形面积相加,即 $AUC = \text{空腹血糖}/2 + \text{餐后1h血糖} + \text{餐后2h血糖}/2$ (图1)。以OGTT中3个时间点诊断界值的AUC 16.80 mmol/(L·h)为界,将450例

GDM孕妇分为253例和197例,两者AUC的中位数分别为14.42 mmol/(L·h)和18.44 mmol/(L·h),考虑到临床实际应用的问题,选取整数14.50 mmol/(L·h)和18.50 mmol/(L·h)作为调整分位点。将900例孕妇按OGTT-AUC不同分为>14.50 mmol/(L·h)组,383例及<14.50 mmol/(L·h)组,517例;将450例GDM孕妇按OGTT-AUC不同分为<14.50 mmol/(L·h)组,128例、14.50~16.79 mmol/(L·h)组,125例、16.80~18.49 mmol/(L·h)组,106例、 ≥ 18.50 mmol/(L·h)组,91例。

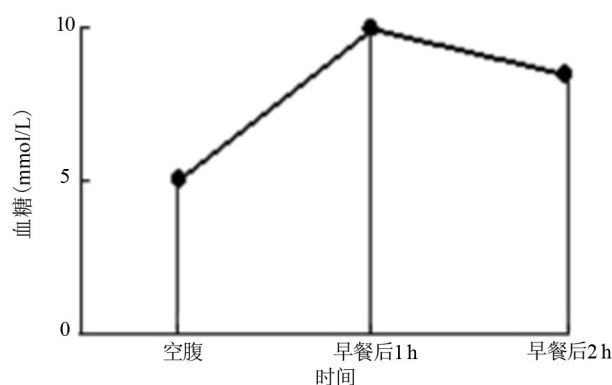


图1 口服葡萄糖耐量试验的时间-血糖曲线

1.3 观察指标 分析各组孕妇的新生儿出生体重、是否发生早产、剖宫产,妊娠期高血压疾病、胰岛素使用情况等妊娠不良结局,其中新生儿出生体质量大于该胎龄正常体质量第90百分位者为大于胎龄儿(large for gestational age, LGA)。

1.4 统计学方法 采用SPSS23.0统计学软件对数据进行处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,多个样本的计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。引入受试者工作特征(ROC)曲线,计算OGTT曲线下面积对大于胎龄儿的预测值。

2 结果

2.1 GDM及非GDM孕妇根据OGTT-AUC分组的不良妊娠结局比较 >14.50 mmol/(L·h)组孕妇的LGA、早产、妊娠期高血压疾病发生率明显高于<14.50 mmol/(L·h)组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 GDM及非GDM孕妇根据OGTT-AUC分组的不良妊娠结局比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | LGA | 早产 | 妊娠期高血压疾病 | 剖宫产 |
|--------------------|-----|----------|----------|----------|------------|
| >14.50 mmol/(L·h)组 | 383 | 26 (6.8) | 31 (8.1) | 33 (8.6) | 96 (25.1) |
| <14.50 mmol/(L·h)组 | 517 | 15 (2.9) | 24 (4.6) | 14 (2.7) | 110 (21.3) |
| χ^2 值 | | 7.646 | 4.569 | 15.517 | 1.789 |
| P 值 | | 0.006 | 0.033 | 0.001 | 0.181 |

2.2 GDM孕妇按OGTT-AUC分组的围产结局比较 四组GDM孕妇随着AUC数值的增多LGA发生率呈逐步增多趋势,LGA发生率比较差异具有统计学意义($P<0.05$),其中 $<14.50\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组与 $14.5\sim 16.79\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组孕妇的LGA发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),而 $<14.50\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组与 $16.8\sim 18.49\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组、 $\geq 18.50\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组比较明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$); $\geq 18.50\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组与 $16.8\sim 18.49\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组比较差异无统计学意义($P>0.05$), $\geq 18.50\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组与 $14.5\sim 16.79\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$

组比较LGA发生率明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);四组孕妇的早产儿及妊娠期高血压疾病发生率呈逐渐增加趋势,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);四组孕妇的剖宫产发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);四组孕妇的胰岛素使用率随AUC增大逐渐增多,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 OGTT曲线下面积对LGA的预测值 ROC曲线下面积为0.621(95%置信区间:0.518~0.724, $P=0.042$),提示OGTT曲线下面积对LGA的预测有一定临床意义,见图2。

表2 GDM孕妇按OGTT-AUC分组的围产结局比较[例(%)]

| 组别 | 例数 | LGA | 早产 | 胰岛素使用 | 妊娠期高血压 | 剖宫产 |
|--|-----|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| $<14.50\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组 | 128 | 3 (2.3) | 7 (5.5) | 1 (0.8) | 4 (3.1) | 28 (21.9) |
| $14.5\sim 16.79\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组 | 125 | 6 (4.8) ^b | 8 (6.4) | 3 (2.4) | 8 (6.4) | 34 (27.2) |
| $16.8\sim 18.49\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组 | 106 | 8 (7.5) ^a | 10 (9.4) | 8 (7.5) | 8 (7.5) | 27 (25.5) |
| ≥ 18.50 组 | 91 | 12 (13.2) ^a | 10 (11.0) | 16 (17.6) | 10 (11.0) | 28 (30.8) |
| χ^2 值 | | 11.206 | 2.996 | 26.779 | 5.459 | 2.317 |
| P 值 | | 0.011 | 0.392 | 0.001 | 0.142 | 0.509 |

注:与 $<14.50\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组比较,^a $P<0.05$;与 $\geq 18.50\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 组比较,^b $P<0.05$ 。

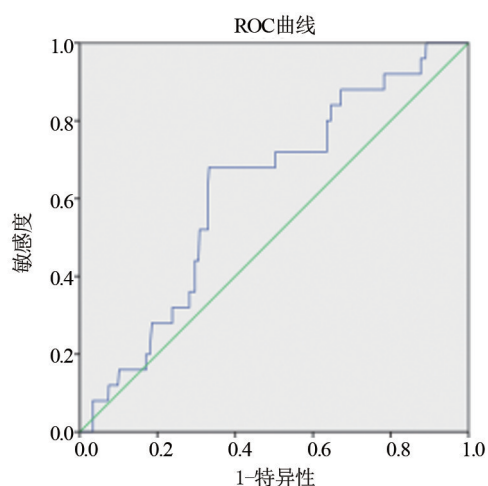


图2 OGTT曲线下面积对大于胎龄儿的预测值。

3 讨论

3.1 75 g OGTT不同时间点血糖对妊娠的影响 大量研究表明,孕期高血糖与母儿不良妊娠结局高度相关。GDM孕妇的妊娠结局具有异质性,王成书等^[4]发现OGTT各项指标中随着异常血糖数目的增多,不良妊娠结局明显增加。分析可能与空腹血糖及服糖后血糖所对应的胰岛素释放原理不同有关,空腹血糖主要反映夜间胰岛素基础表达状态,餐后1 h血糖的升高,则提示胰岛 β 细胞功能受损^[5],OGTT不同时间点的不同血糖值可以作为 β 细胞的基础水平和储值状态的了解方式,而OGTT异常数目越多则提示胰岛的基础状态及储值功能均受损严重,不良妊娠结局愈加增多。怀莹莹等^[6]研究指出空腹血糖升高合并餐后1 h或2 h血糖异常者,不良妊娠结局明显增加。黄兆明等^[7]认为孕期空腹血糖水平与巨大儿呈正相关,GDM

孕妇空腹血糖每上升1 mmol/L,其巨大儿的风险升至5.191倍。研究认为OGTT的各种特征与不同的不良妊娠结局有关,空腹高血糖与巨大儿、大于胎龄儿和剖宫产明显相关,OGTT 2 h的高血糖更有可能导致早产^[8]。结合OGTT的三个数值,采用时间-血糖曲线下面积可用于评估围产期不良结局的风险。

3.2 75 g OGTT时间-血糖下面积与妊娠相关性 妊娠期间体内各激素水平的调控会造成生理性胰岛素抵抗状态,但只有少数孕妇发展成GDM,提示GDM孕妇除了生理性胰岛素抵抗可能额外有慢性胰岛素抵抗^[9]。OGTT试验是一种葡萄糖负荷试验,口服葡萄糖后胰岛素高峰应在服糖后1 h,峰值为空腹胰岛素的5~10倍,2 h、3 h后达到空腹水平^[10]。结合胰岛素分泌方式,单独测量某点的胰岛素水平不足以评估糖负荷后胰岛素的升高程度及峰值水平,而时间-血糖曲线下面积的测量可随着时间的推移对胰岛素水平的综合表达做出更好的评估^[11],是被用来量化的OGTT期间血糖的总升高^[12]。2014年MORBIDUCCI等^[13]发现AUC可以很好的预测妊娠结局和远期糖尿病的发生风险,OGTT-AUC峰值较高和峰值后下降较慢的孕妇,远期糖尿病发生风险更高。研究发现单纯空腹血糖异常的GDM孕妇中OGTT-AUC $< 13\text{ mmol}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 为发生不良妊娠结局的保护因素^[14]。而随着OGTT-AUC增加,GDM孕妇的巨大儿、早产和子痫前期的发生率逐渐增多^[15]。与之不同的是,有学者等认为OGTT-AUC中1 h权值干扰较大,仅在排除其干扰因素后,时间-血糖曲线下面积值才能表达不同的糖代谢异常状况^[16]。另有研究认为无论孕妇是否

有糖尿病, AUC较高的孕妇发生不良妊娠结局的风险均较高, 在AUC值相似的患者中, 除了高血压疾病外, 接受有效干预和管理的GDM及非GDM孕妇的妊娠结局相似^[17]。目前国内外研究均同时研究三点血糖, 考虑餐后1 h占权值过重, 本研究侧重于空腹血糖, 结合OGTT的三个值, 采用了OGTT曲线下面积, 即几何平均值, 来评估孕妇高血糖的严重程度及不良围产期结局的风险。

本研究发现, 无论是否妊娠期糖尿病, OGTT-AUC \geq 14.50 mmol/(L·h)孕妇其不良妊娠结局均明显高于AUC<14.50 mmol/(L·h), 提示AUC可以做为衡量所有孕妇高血糖的一种测量方法, 临床上应针对OGTT-AUC \geq 14.50 mmol/(L·h)的患者进行积极的管理; 而GDM组中随着AUC的增加, 早产、妊娠期高血压疾病、大于胎龄儿的发生率呈增加趋势, 其中大于胎龄儿的发生率差异具有统计学意义。也就是说, AUC对于预测孕妇不良妊娠结局的发生风险具有一定的临床意义

3.3 AUC-OGTT与新生儿体质量的相关性 2009年KIM等^[18]采用100 g OGTT曲线下面积作为GDM的定量方法, 发现大于胎龄儿的发生率随时间-曲线下面积的增大而增加, 但其计算公式复杂, 难以临床推广。陈晨等^[19]研究认为OGTT-AUC作为连续变量值, 与新生儿出生体质量呈明显正相关, 对大于胎龄儿有一定的预测效能。但上述研究通常包括OGTT的更多时相点的血糖观察。本文引用ROC曲线提示OGTT-AUC对于大于胎龄儿有一定预测价值。

综上所述, 在临床工作中, 可根据孕妇的OGTT值计算AUC, 对于偏高者, 无论是否有糖尿病, 均应尽早采取饮食、运动干预, 尽可能减少不良妊娠结局的发生。OGTT时间-血糖曲线下面积作为评价血糖水平的一项指标, 对大于胎龄儿发生有很好的临床实用价值。临床上应根据OGTT-AUC的不同对孕妇进行分层管理, 针对性干预。

参考文献

[1] 冯焱, 杨慧霞. 二甲双胍在孕期应用的疗效及安全性评价[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(5): 367-370.
[2] 刘誉, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病影响后代糖代谢水平[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(3): 193
[3] 颜彦, 柳洲, 刘大庆. 妊娠期糖尿病患者血糖代谢表现异质性的分

析[J]. 中国临床医学, 2014, 12(6): 682-685.

- [4] 王成书, 魏玉梅, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病孕妇不同血糖指标异常与妊娠结局的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(11): 899-902.
[5] MIYAKOSHI K, TANAKA M, SAISHO Y, et al. Pancreatic β -cell function and fetal growth in gestational impaired glucose tolerance [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2011, 89(6): 769-775
[6] 怀莹莹, 李晨波. 妊娠期糖尿病75 g OGTT不同时点血糖异常与妊娠结局的相关性分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(7): 826-828.
[7] 黄兆明, 卢锦娥. 血糖水平控制正常妊娠期糖尿病孕妇的围产结局分析[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(9): 625-629.
[8] FENG H, ZHU WW, YANG HX, et al. Relationship between oral glucose tolerance test characteristics and adverse pregnancy outcomes among women with gestational diabetes mellitus [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(9): 1012-1018
[9] 严励, 何扬, 薛声能, 等. 胰岛B细胞分泌功能评估指标的比较—186例不同糖耐量者葡萄糖耐量试验资料分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(6): 503-505.
[10] 李点英, 彭靖斐, 孟涛. 75 g OGTT不同时间点血糖指标妊娠期糖尿病产妇妊娠结局的关系分析[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 30(4): 289-293.
[11] ALLISON DB, PAULTRE F, MAGGIO C, et al. The use of areas under curves in diabetes research [J]. Diabetes Care, 1995, 18: 245-250.
[12] CHENG KC, LI Y, CHENG JT. Merit of incremental area under the curve (iAUC) in nutrition is varied in pharmacological assay—a review [J]. Clin J Dia Care Control, 2018, 1(2): 180008.
[13] MORBIDUCCI U, DI BG, GAETANO L, et al. Predicting the metabolic condition after gestational diabetes mellitus from oral glucose tolerance test curves shape [J]. Ann Biomed Eng, 2014, 42(5): 1112-1120.
[14] 刘石萍, 邢会美, 苏世萍, 等. 单纯空腹血糖升高的妊娠期糖尿病患者的妊娠结局及其影响因素[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(11): 796-800.
[15] 张淙越, 苏世萍, 刘春红, 等. 口服葡萄糖耐量试验时间-血糖曲线的曲线下面积及体质指数与妊娠期糖尿病孕妇围产结局的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 62(9): 658-663.
[16] 张建华, 李章平, 陈芳, 等. 口服葡萄糖耐量试验曲线下面积在妊娠期糖尿病中的应用[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(5): 375-378.
[17] ZHANG CY, WEI YM, SUN WJ, et al. The area under the curve (AUC) of oral glucose tolerance test (OGTT) could be a measure method of hyperglycemia in all pregnant women [J]. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2019, 9: 186-195.
[18] KIM S, MIN WK, CHUN S, et al. Quantitative risk estimation for large for gestational age using the area under the 100-g oral glucose tolerance test curve [J]. J Clin Lab Anal, 2009, 23(4): 231-236.
[19] 陈晨, 孙丽洲. 妊娠期葡萄糖耐量试验血糖值与新生儿出生体重的关系[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(8): 502-504.

(收稿日期: 2020-03-18)