

## 第二十章 妊娠糖尿病與糖尿病人的孕期照護

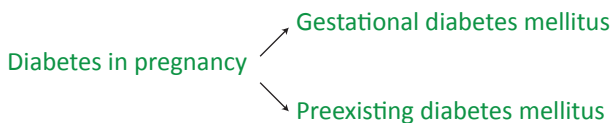
臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
建議所有診斷糖尿病的育齡婦女接受孕前諮詢。	高	強烈建議	
建議有危險因子且未診斷糖尿病的孕婦於初次產檢時，接受成人糖尿病篩檢，以得知是否有未診斷的糖尿病。	中	強烈建議	
建議所有從未診斷為糖尿病的孕婦，於妊娠24-28週時，接受妊娠糖尿病篩檢。	高	強烈建議	
診斷為妊娠糖尿病的孕婦，建議接受飲食及運動衛教諮詢，並進行生活型態調整。	高	強烈建議	
診斷為妊娠糖尿病的孕婦，在生活型態調整後，血糖控制仍無法達標時，建議使用藥物治療。	高	強烈建議	
胰島素為治療妊娠期糖尿病的優先選擇，包括妊娠糖尿病與孕前已罹患糖尿病的孕婦。	高	強烈建議	
針對妊娠糖尿病人，也可考慮使用 metformin 或 glyburide 治療，但目前仍沒有長期追蹤的安全性報告。	高	強烈建議	

( 接續下一頁 )

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
診斷為妊娠糖尿病或孕前已罹患糖尿病的孕婦建議於懷孕期間自我監測血糖。	中	強烈建議	
建議有妊娠糖尿病的婦女，於產後 6-12 週時，接受 75g 葡萄糖耐受試驗，以篩檢是否有糖尿病。	低	中等建議	
建議有妊娠糖尿病病史但產後篩檢未達糖尿病診斷標準的婦女，之後每 1-3 年篩檢一次是否有糖尿病。	中	強烈建議	

## 1. 妊娠期糖尿病的分類

妊娠期糖尿病 (diabetes in pregnancy, DIP) 包括兩種狀況，妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 以及懷孕前就已罹患的糖尿病 (preexisting diabetes mellitus, PDM)。



妊娠糖尿病 (GDM) 長久以來被定義為懷孕期間初次發生或是診斷出來的葡萄糖耐受不良 [615, 616]。但是近年來隨著肥胖及成人第 2 型糖尿病的發生率增加，婦女平均生育年齡延後，懷孕前就已罹患糖尿病 (PDM) 卻未被診斷出來的比例也隨之提高。然而，不同學會與組織，對於如何區分 GDM 與 PDM 的定義並不相同。

美國糖尿病學會建議於初次產檢時，有危險因子 (請見第六章) 的孕婦須接受檢查以排除或診斷 PDM，若血糖符合非懷孕時糖尿病的診斷標準 (請參考第五章)，則診斷為 PDM；結果未達糖尿病診

斷標準的孕婦，則於 24-28 週接受妊娠糖尿病篩檢，以排除或診斷妊娠糖尿病 (GDM)[617]。值得注意的是，依照美國糖尿病學會的建議，24-28 週時的血糖結果即便符合非懷孕時糖尿病的診斷標準，仍會被歸類為妊娠糖尿病 (GDM)，而非 PDM。

在 2013 年，世界衛生組織 (WHO) 修正妊娠期糖尿病 (DIP) 的診斷標準，利用 75g 葡萄糖耐受試驗，將懷孕時初次診斷之 PDM 與妊娠糖尿病 (GDM) 做出區分 [618]。若懷孕婦女接受檢查時，血糖符合非懷孕時糖尿病的診斷標準 (請參考第五章)，即診斷為 PDM；在此標準以下，但在表一 "one step" 方法的標準以上，則診斷為妊娠糖尿病 (GDM)。然而，世界衛生組織並沒有明確定義要在何時進行篩檢。

比較區分 PDM 與 GDM 的定義，美國糖尿病學會的建議是以篩檢與診斷時的懷孕週數區分，世界衛生組織則是以血糖數值的高低區分。在執行面上的現況，目前台灣大部份醫療院所，採用的是美國糖尿病學會的區分方式，也就是在懷孕第一孕期診斷 PDM，懷孕第二或第三孕期診斷 GDM。

## 2. 妊娠期糖尿病的不良影響：

GDM 的孕婦，由於懷孕期間過高的血糖會通過胎盤影響胎兒，將會增加巨嬰症、新生兒黃疸、新生兒低血糖、早產的比例及新生兒加護病房住院率 [619]。巨嬰症亦會增加生產困難，提高剖腹產率、出生創傷及肩難產風險。此外，出生體重越重，小孩未來發生肥胖及第 2 型糖尿病的風險也會增加 [612]。對於孕婦本身來講，除了增加剖腹產的機會以外，罹患妊娠糖尿病也和妊娠高血壓與子癲前症的風險提高有關。長遠來看，這些孕婦未來罹患第 2 型糖尿病的風險會增加 [620]，整體來說，15%-70% 的妊娠糖尿病婦女未來會演變成第 2 型糖尿病 [621]。至於 PDM 的孕婦，由於懷孕初期就可能會有過高的血糖，因此相較於 GDM 的孕婦，不論胎兒及孕婦本身發生不良影響的風險都較高，並且胎兒會有較高的風險發生先天發育異常。

### 3. 孕前諮詢

由於懷孕初期的高血糖容易有胎兒先天發育異常等不良預後 [622, 623]，因此針對 PDM 的育齡婦女，準備懷孕前建議接受孕前諮詢。諮詢重點包括衛教懷孕期高血糖的不良後果、強調準備懷孕前及懷孕時期嚴格控制血糖的重要性、戒菸及停用容易造成畸胎的藥物，包括 ACE inhibitors、angiotensin receptor blockers、statins 等，並建議在尚未準備妥善前執行有效避孕。此外，也建議進行眼病變的篩檢，如果有糖尿病眼病變則建議轉診眼科進行追蹤與治療。

### 4. 妊娠糖尿病的篩檢與診斷：

只針對有危險因子的孕婦做篩檢，會錯失約一半的妊娠糖尿病婦女 [624]。因此，美國預防服務工作小組 (US Preventive Services Task Force) 於 2014 年建議只要是未被診斷出糖尿病的孕婦皆要接受妊娠糖尿病篩檢 [625]。

目前診斷妊娠糖尿病的方法有兩種 (表一)：在 HAPO study 發表前，妊娠糖尿病的診斷標準是根據婦女日後發生第 2 型糖尿病的風險所制定，因為有兩個步驟，美國糖尿病學會稱為二階段 (two-step) 診斷標準。實際作法是在妊娠 24-28 週先接受 50g glucose challenge test (不須空腹)，若 1 小時血糖  $\geq 130$  mg/dl (敏感性 90%) 或  $\geq 140$  mg/dl (敏感性 80%)，再進行 100g 葡萄糖耐受試驗。100g 葡萄糖耐受試驗的結果，若四項中有兩項超過標準，即確診罹患妊娠糖尿病 [615, 626]。此方法最早由 Dr. O'Sullivan 提出 [627]，但當時是用全血，且測定方法也不是現行的酵素法，後來 National Diabetes Data Group [615] 以及 Dr. Carpenter 與 Dr. Coustan [626] 分別提出兩個不同的轉換公式，把數值轉換成血漿檢體用酵素法測定的結果。由於 Dr. Carpenter 與 Dr. Coustan 的數值較多人使用，因此表中所示的切點為他們兩人提出的版本 [626]。

另外一個診斷方法則是根據周產期預後所制定，使用與非懷

孕時相同的 75g 葡萄糖耐受試驗，由 IADPSG (The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) 於 2011 年根據 HAPO study 的結果 [98]，訂立一套新的標準。由於此方法不需要先接受 50g glucose challenge test，美國糖尿病學會稱為一階段 (one-step) 診斷標準，並且針對 IADPSG 的建議稍做修正 [617]。作法如下：孕婦於懷孕後第一次產檢，檢查空腹血糖或糖化血色素，以診斷潛在的糖尿病 (空腹血糖  $\geq 126$  mg/dl、或糖化血色素  $\geq 6.5\%$ )。之後於妊娠 24-28 週時接受 75g 葡萄糖耐受試驗，三項檢驗值中，只要任一項結果超過標準，即確診罹患妊娠糖尿病 (表一)[98]。值得注意的是，美國糖尿病學會 2017 年的指引並沒有採用 IADPSG 關於第一次產檢空腹血糖  $\geq 92$ mg/dl、但  $<126$  mg/dl，就診斷為妊娠糖尿病的建議，也沒有接受 24-28 週時如果空腹血糖  $\geq 126$  mg/dl，就診斷為糖尿病的建議。由於美國糖尿病學會的建議較為簡明，於第一次產檢診斷潛在的糖尿病，於 24-28 週診斷妊娠糖尿病，因此本指引採用美國糖尿病學會 2017 年的建議。

表一：妊娠糖尿病診斷標準

靜脈血漿葡萄糖值標準 mg/dl (mmol/L)	75g OGTT* “one-step”	100g OGTT† “two-step”
空腹	$\geq 92$ (5.1)	$\geq 95$ (5.3)
OGTT 第 1 小時	$\geq 180$ (10.0)	$\geq 180$ (10.0)
OGTT 第 2 小時	$\geq 153$ (8.5)	$\geq 155$ (8.6)
OGTT 第 3 小時		$\geq 140$ (7.8)

\* 孕婦於懷孕後第一次產檢，檢查空腹血糖或糖化血色素，以診斷潛在的糖尿病 (空腹血糖  $\geq 126$  mg/dl、或糖化血色素  $\geq 6.5\%$ )。之後於妊娠 24-28 週時進行 75g 口服葡萄糖耐受試驗 (OGTT)，若任一數值超過標準，就診斷為妊娠糖尿病。此方式美國糖尿病學會稱為 “one-step” 方法。

† 建議於妊娠 24-28 週時進行。先以 50g glucose challenge test 篩檢 (不用空腹)，若 1 小時血糖  $\geq 130$  mg/dl (敏感性 90%) 或  $\geq 140$  mg/dl (敏感性 80%) 時，再進行 100 g OGTT。若 100 g OGTT 檢查結果中，任兩數值超過標準，就診斷為妊娠糖尿病。美國糖尿病學會稱此方式為 “two-step” 方法。

比起二階段篩檢，一階段篩檢的優點包括：所有孕婦都須接受 OGTT，較不會錯失診斷妊娠糖尿病；由於不用進行 50g glucose challenge test，因此可提早 3-4 週診斷並可更早給與治療，生產時

孕婦需要接受剖腹產的機會較低，胎兒的預後也較佳 [628-630]。此外，一階段妊娠糖尿病篩檢和非懷孕成人診斷糖尿病的方法相同，皆使用 75g 葡萄糖水，方便日後和第 2 型糖尿病篩檢的結果比較。然而，跟據本土的資料顯示，一階段篩檢會使妊娠糖尿病的盛行率由原本的 2-5% 增加為 12-14% [629, 630]，因而增加醫療院所人力的需求。在成本效益分析上顯示，一階段篩檢相較於二階段是能節省成本或是具成本效益的 [628, 629]。由於前述結果皆為觀察性研究，比較兩種篩檢模式的臨床試驗仍在進行中，因此各國各學會並無統一的建議 (表二)。此外，一階段篩檢建議每位孕婦都須接受 OGTT，對孕婦而言較不方便，因此文獻中也有提出利用空腹血糖 [631-633] 或是空腹血糖與年紀 [634] 來篩檢的方法。

表二：各學會建議的妊娠糖尿病篩檢方法

篩檢方法	75g OGTT “one-step”	100g OGTT “two-step”
建議使用的學會	ADA[553] ENDO[570] WHO[554]	ADA[553] ACOG[557] NIH[571]

ADA：美國糖尿病學會，ACOG：美國婦產科學會，ENDO：美國內分泌學會，NIH：美國國衛院，WHO：世界衛生組織

## 5. 妊娠期糖尿病的血糖控制目標

針對 PDM，建議在打算懷孕時，就開始嚴格控制血糖，理想上是讓糖化血色素 <6.5%。觀察性研究的結果顯示，當糖化血色素低於 6-6.5% 時，發生胎兒異常的機會較低 [623, 637-639]。因此美國糖尿病學會建議，可以糖化血色素低於 < 6-6.5% 做為 PDM 的治療目標，並根據個人狀況，考慮更嚴格 (<6%) 或是稍寬鬆 (<7%) 的目標。

在懷孕過程中，無論是 PDM 或 GDM，都建議孕婦利用血糖機每日自我監測血糖四次以上 (例如一次空腹加上三餐餐後一小時或兩小時)。建議目標為空腹  $\leq 95$  mg/dl；餐後一小時  $\leq 140$  mg/dl；

餐後兩小時  $\leq 120$  mg/dl [640]。若控制穩定則可適度減少自我監測次數。臨床上，接近九成的 GDM 病人可以藉由生活型態調整達到良好的控制 [617, 621, 629, 635]。

值得注意的是，懷孕期間糖化血色素會下降 [641, 642]，因此在訂定目標時要考量到這一點，或是可以測定糖化白蛋白（原理請見第十章）。在健康的孕婦，整個孕期糖化血色素的範圍介於 4.5%-5.7%，糖化白蛋白的範圍介於 11.5%-15.7% 之間 [643]。懷孕期糖化白蛋白的目標值，目前相關的研究不多，有一篇研究發現，當糖化白蛋白高於上述的範圍 ( $\geq 15.8\%$ ) 時，胎兒發生巨嬰、低血糖、呼吸疾病、低血鈣等問題的機會顯著增加 [644]。然而，後續的研究指出，糖化白蛋白的目標應該更低，介於 13.6-14.7% 之間 [645]。在有更多的研究結果之前，本指引建議依據正常孕婦的參考值，以及日本糖尿病學會的建議，以糖化白蛋白  $< 15.8\%$  做為妊娠期糖尿病的控制目標。

#### 6. 妊娠時期糖尿病的非藥物治療：

許多研究顯示，飲食、運動衛教諮詢及生活型態調整能減少罹患妊娠糖尿病的風險 [646, 647]，治療妊娠糖尿病能減少周產期併發症 [648, 649]。所有診斷妊娠時期糖尿病的孕婦皆建議接受飲食及運動衛教諮詢，並進行生活型態調整。一天三大營養素佔熱量的攝取建議調整為醣類 40%，脂肪 40%，蛋白質 20%，少量多餐以避免低血糖，建議以低升糖指數、富含高膳食纖維的食物為醣類攝取主要來源。在三餐間可添加二至三次的點心以避免低血糖的發生。並依照懷孕週數、懷孕前體重及理想體重，決定一日食物攝取的熱量 [650]。此外，建議孕婦在無早產跡象下從事非負重的活動，例如散步，游泳，瑜珈。

#### 7. 妊娠時期糖尿病的藥物治療：

針對孕前已罹患糖尿病的孕婦 (PDM)，有藥物治療需要時，建議使用胰島素控制孕期血糖。另外針對子癲前症高危險族群，包括

PDM，2018 年 ADA 指引建議在妊娠第 12 週後至生產給予低劑量 aspirin(80 mg/day) 做預防 [651]，由於目前缺乏本土族群資料，在仔細評估有無合併其他子癲前症危險因子以及進行相關檢查後 ( 例如 uterine artery doppler 等 )，可考慮使用。至於診斷為妊娠糖尿病 (GDM) 的孕婦，在非藥物治療未達理想時，胰島素可做為安全有效的第一線藥物治療。近年來，越來越多的數據顯示，口服的 metformin 與 glyburide 也可用於治療妊娠糖尿病。藥物的細節如下：

(1) 胰島素：所有市面上流通的胰島素都不會通過胎盤，相關藥物懷孕分級請見表三。在基礎胰島素使用選擇上，可選擇 NPH 或 insulin detemir；兩者比較起來，insulin detemir 有較少的低血糖發生率。針對餐後血糖的控制，可選用 RI、insulin aspart 或 insulin lispro。比較起來，速效胰島素 insulin lispro 與 insulin aspart 在控制餐後血糖與減少低血糖的表現，比短效胰島素 RI 為佳 [621, 635]。

(2) Metformin：此藥物會通過胎盤 [651]，因此不建議在 PDM 使用。如果是因為多囊性卵巢症候群導致的不孕症，在使用 metformin 後順利懷孕，因為對於減少流產與預防妊娠糖尿病沒有好處，因此受孕後沒有必要繼續使用 metformin [652]。Metformin 用於治療妊娠糖尿病時，對於孕婦體重以及餐後血糖的控制較胰島素為佳、發生新生兒低血糖的機會也稍低，但是使用 metformin 會使早產的風險增加 [653, 654]。此外，目前並沒有長期追蹤的結果，所以 metformin 對胎兒的長期安全性，還有賴更多的研究來證實。

(3) Glyburide：此藥物也會通過胎盤 [655]，因此也不建議用於 PDM。文獻中指出，glyburide 用於控制體重與血糖的效果，跟胰島素相當，但是有較高的機率發生新生兒低血糖及巨嬰症，因此在安全性上不如胰島素 [654, 656, 657]。



表三：胰島素用藥懷孕分級

	Prandial insulin	Basal insulin
Human	Regular insulin (RI) [B]	Neutral protamine Hagedorn (NPH) [B]
Analogue	Insulin aspart [B] Insulin lispro [B] Insulin glulisine [C]	Insulin detemir [B] Insulin glargine [C]

### 8. 生產及哺乳：

控制良好的妊娠糖尿病孕婦，不需提前催生或接受計劃性剖腹產。在待產及分娩時，血糖變化可能較大，除連續性監測胎兒心跳外，也要注意維持產婦血糖在正常範圍 (72-126 mg/dl)[650, 658]。生產之後，大部份有妊娠糖尿病的產婦，血糖會恢復正常。因此在有使用胰島素或口服藥物的產婦，此時會建議停用藥物並監測血糖，再依據血糖變化來處理。此外，由於哺乳本身可加速產後體重減輕，且母乳對於新生兒而言有許多好處，因此鼓勵婦女產後哺育母乳。

### 9. 產後的預防與追蹤：

隨著懷孕的結束，血糖代謝的變化及升高的胰島素抵抗通常會回復正常。但是診斷為妊娠糖尿病的婦女，日後仍有較高的比例發展成糖尿病前期或糖尿病 (大部分為第 2 型)。因此建議產後持續追蹤血糖，以早期篩檢出糖尿病前期或第 2 型糖尿病 [617, 621]。實際做法是，於產後 6-12 週時接受糖尿病篩檢。由於糖化血色素 (Hemoglobin HbA1c) 容易受到孕期生理變化以及生產時出血影響，因此產後第一次糖尿病篩檢建議使用 75 g 葡萄糖耐受試驗，測定空腹與兩小時血糖。若產後首次的篩檢結果未達糖尿病診斷標準，建議有妊娠糖尿病病史的婦女，依據其糖尿病的風險 (見第六章)，之後每 1-3 年篩檢一次是否有糖尿病 (圖一)。

圖一：妊娠糖尿病婦女產後糖尿病篩檢追蹤流程圖

