

妊娠糖尿病患者的睡眠持续时间与其血糖控制情况间的相关性研究*

李英¹, 龚云辉^{2△}

(1. 四川省成都市双流区中医医院妇产科 610200; 2. 四川大学华西第二医院产科, 成都 610041)

[摘要] **目的** 研究妊娠糖尿病(GDM)患者的睡眠状况与其血糖控制情况间的关系。**方法** 将临床新近诊断为 GDM, 且未开始进行胰岛素或格列本脲治疗的孕产妇纳入研究。指导所有患者正确使用血糖仪及遵循 GDM 饮食原则。所有患者连续 7 d 记录睡眠日志, 包括上床时间和觉醒时间。使用线性混合模型分析 GDM 患者睡眠持续时间与其清晨空腹血糖及餐后 1 h 血糖浓度间的关系。**结果** 最终收集 65 例连续 7 d 完整的睡眠记录表和血糖检测值。睡眠时间缩短与空腹和餐后 1 h 血糖浓度呈显著负相关。在调整年龄、孕龄和体质量指数后, 睡眠持续时间每增加 1 h 则空腹血糖明显下降, 二者呈显著相关 $[-2.13 \text{ mg/dL}, 95\% \text{ CI}(-3.98, -0.20)]$, 与此同时, 餐后血糖浓度也明显下降, 同样呈显著相关[午餐 $-4.52 \text{ mg/dL}, 95\% \text{ CI}(-8.75, -0.50)$ vs. 晚餐 $-5.87 \text{ mg/dL}, 95\% \text{ CI}(-9.40, -2.73)$]。**结论** GDM 患者的睡眠持续时间缩短与血糖控制不佳密切相关。告知 GDM 患者充足睡眠的重要性的同时及早发现和治疗存在睡眠障碍的患者可以优化其血糖控制水平。

[关键词] 糖尿病; 妊娠; 睡眠持续时间; 空腹血糖; 餐后血糖**[中图分类号]** R816.91**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)31-4350-02

Correlation between sleep lasting time and blood glucose control in patients with gestational diabetes mellitus*

Li Ying¹, Gong Yunhui^{2△}

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, Shuangliu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610200, China; 2. Department of Obstetrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between sleep status and blood glucose control in the patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** The pregnant women and parturients clinically newly diagnosed as GDM without starting insulin or glibenclamide treatment were included in this study. The subjects were instructed to correctly use the glucometer and comply with the GDM dietary principles. All subjects recorded the sleep log for consecutive 7 d, including the time going to bed and wake time. The linear mixed model was used to analyze the relationship between the sleep lasting time with morning fasting blood glucose and postprandial 1 h blood glucose level. **Results** The complete sleep logs of consecutive 7 d and blood glucose detection values were finally collected from 65 subjects. The sleep duration shortening had significantly negative correlation with fasting and postprandial 1 h blood glucose levels. After adjusting age, gestational age and BMI, every increase 1 h of sleep lasting time, the fasting blood glucose level was significantly decreased, there was significant correlation between them $[-2.13 \text{ mg/dL}, 95\% \text{ CI}(-3.98, -0.20)]$, meanwhile postprandial glucose level was also decreased, they were significant correlation as well[lunch $-4.62 \text{ mg/dL}, 95\% \text{ CI}(-8.75, -0.50)$ vs. dinner $-6.07 \text{ mg/dL}, 95\% \text{ CI}(-9.40, -2.73)$]. **Conclusion** The sleep lasting time shortening is closely correlated with poor glucose control in the patients with GDM. Informing GDM patients the importance of sufficient sleep, meanwhile early finding and treating the patients with existing sleep disorder can optimize their blood glucose control level.

[Key words] diabetes gestational, mellitus; sleep lasting time; fasting plasma glucose; postprandial blood glucose

妊娠中有 6%~7% 的女性会出现糖尿病, 其中约 90% 的患者表现为妊娠糖尿病(GDM)^[1]。GDM 会增加子痫前期、巨大儿、分娩损伤和新生儿代谢并发症的风险。有研究指出自述妊娠期睡眠时间缩短的女性, 患 GDM 的风险增加 2~10 倍^[2]。本研究拟通过分析初诊为 GDM 患者的睡眠持续时间与其血糖控制情况间的关系, 为优化临床控制 GDM 的方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 9 月成都市双流区中医医院和四川大学华西第二医院妇产科诊断为 GDM 且未开始进行胰岛素或格列本脲治疗的孕产妇, 排除多胎妊娠的女性。登记进入研究者 69 例, 剔除睡眠日记不详者 3 例, 与睡

眠日志对应的次日血糖检测记录缺失者 1 例, 最终搜集 65 个 GDM 孕妇连续 7 d 的睡眠及血糖情况, 年龄 21~45 岁, 所有参与研究者均签署知情同意书。本研究分别经成都市双流区中医医院及四川大学华西第二医院伦理委员会批准通过。

1.2 方法 对纳入研究的 GDM 患者就如何使用血糖仪, 测血糖的时机及 GDM 饮食原则进行指导, 使之在遵循推荐饮食原则的前提下, 准确测量并记录空腹和餐后 1 h 血糖值, 持续 1 周。参与者同时记录睡眠日志, 主观上床时间、觉醒时间和总睡眠时间。在 1 周的监测结束后, 医生回访受试者, 记录获取人口数据及产科史、病史和外科史, 当前药物服用情况及身高和体质量信息(当前和孕前), 确定是否需要 GDM 医疗管理。在血糖和睡眠监测期间, 患者不服用胰岛素或格列本脲。

表 1 调节前后不同时间的血糖值与睡眠时间的关系

| 血糖值 | 未调节 | | | 调节后 | | |
|-----|--------|--------------|-------|--------|--------------|-------|
| | 血糖变化值* | 95%CI | P | 血糖变化值* | 95%CI | P |
| 空腹 | -2.47 | -4.29, -0.71 | 0.008 | -2.13 | -3.98, -0.20 | 0.030 |
| 早餐 | -3.58 | -6.84, -0.34 | 0.030 | -3.10 | -6.63, -0.36 | 0.090 |
| 午餐 | -4.19 | -8.29, -0.58 | 0.030 | -4.52 | -8.75, -0.50 | 0.030 |
| 晚餐 | -6.02 | -9.38, -2.64 | <0.01 | -5.87 | -9.40, -2.73 | 0.001 |

*:指睡眠时间每增加 1 h,血糖的变化值(mg/dL);调节后相对于未调节是指调整了母亲的年龄、怀孕的孕龄和怀孕前的体质质量指数

1.3 统计学处理 使用线性混合模型来评估睡眠持续时间和血糖监测结果之间的关系,得出合适的协方差结构来对同样患者的重复测量数据做出解释。在每次分析中分别评估睡眠持续时间与 4 个血糖结果(空腹,早餐后 1 h,午餐后 1 h 和晚餐后 1 h)之间的关系。所有模型先在没有协变量的情况下进行计算,预测每个睡眠持续时间对血糖结果的影响;再逐一研究睡眠-血糖关系的潜在混杂因素(母亲年龄、孕前 BMI 和入选时的孕龄)。考虑非线性关系的可能性,本文选择建立持续性的分类变量模型对睡眠-血糖关系进行分析。采用 SAS9.4 软件进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

参与研究的女性中最终有 65 例提供了详细的睡眠日记和与之对应的血糖记录,共记录了 455 份睡眠报告,空腹血糖值 401 个,早餐后 1 h 血糖值 412 个,午餐后 1 h 血糖值 389 个及晚餐后 1 h 血糖值 397 个。空腹血糖中位数为 5.1 mmol/L (1.8~11.1 mmol/L)。餐后血糖值中位数分别为早餐后 1 h 6.8 mmol/L(4.7~23.1 mmol/L),午餐后 1 h 6.6 mmol/L (7.5~19.4 mmol/L),和晚餐后 1 h 6.8 mmol/L(4.2~20.9 mmol/L)。65 例女性,有 455 个睡眠夜对应至少 1 个血糖读数。就寝时间的中位数为 11:30(8:30~17:00),66%的时间内在午夜之前睡觉。平均睡眠时间为 6.58 h(1.1~12.3 h),女性大部分睡眠时间为 5~7 h(46.1%)或 7~9 h(38.1%)。本研究中,有 10%女性的睡眠时间少于 5 h,5.8%的女性睡眠时间大于 9 h。在未经校正变量的分析中,所有时间点睡眠时间的增加均与血糖降低相关。在调整母亲年龄、孕前 BMI 和入选时的孕龄后,睡眠和空腹血糖(睡眠每增加 1 h, $\beta = -2.13$ mg/dL, $P = 0.03$)、午餐后血糖(睡眠每增加 1 h, $\beta = -4.52$ mg/dL, $P = 0.03$)和晚餐后血糖(睡眠每增加 1 h, $\beta = -5.87$ mg/dL, $P = 0.001$)之间呈显著相关。早餐后血糖同样呈相关关系,但为非显著关系。见表 1。

3 讨 论

妊娠本身就on能引起睡眠的改变,妊娠期女性普遍存在不同程度的睡眠障碍^[3]。睡眠障碍与氧化应激、代谢失调、内皮功能障碍和炎症等相关,而相应的病理生理机制将可能最终导致 GDM 甚至不良妊娠结果^[4-6]。本研究结果显示,睡眠时间较短的 GDM 患者的血糖控制相对较差。在美国,睡眠时间低于 6 h 的成人相对于 1985 年增加了 31%^[7]。在中国,睡眠时间缩短的成年人也在不断增加。睡眠心脏健康研究的数据表明,自述每晚睡眠时间不足 5 h 的个体相比每晚睡 7~8 h 的个体,患糖尿病的概率增加 2.51 倍^[8]。妊娠期睡眠时间的调查亦表现出睡眠时间缩短和 GDM 之间的联系^[9],睡眠时间缩短与 GDM 妇女血糖控制不良有关^[10]。在一项使用体动记录仪对 63 例女性进行的分析中,睡眠时间越短,常规 1 h 葡萄糖耐

量测试的异常值越高^[11]。

本研究旨在评估确诊 GDM 后主观记录的睡眠持续时间和血糖控制情况间的关系。结果表明,妊娠期睡眠时间缩短与血糖控制较差相关。睡眠时间每减少 1 h,则血糖升高 0.11~0.33 mmol/L。若这些关系在实际中为完全因果关系,则将睡眠时间从每晚 5 h 增加至每晚 8 h,每天血糖将可能下降 0.33~1.00 mmol/L,这种变化甚至与服用 2.5~5.0 mg 格列本脲的效果相似^[12]。然而这并不太可能,本研究也并未进一步探究改进睡眠后 GDM 患者血糖的改善情况,但这样的结果也为临床优化控制 GDM 的治疗方案提供了依据。

参考文献

[1] COP Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(2):406-416.

[2] Qiu C, Enquobahrie D, Frederick IO, et al. Glucose intolerance and gestational diabetes risk in relation to sleep duration and snoring during pregnancy; a pilot study[J]. BMC Womens Health, 2010, 10(1):1-9.

[3] Facco FL, Kramer J, Ho KH, et al. Sleep disturbances in pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2010, 115(1):77-83.

[4] Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep; effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity[J]. Sleep Med Rev, 2008, 12(3):197-210.

[5] Okun ML, Coussons-Read M, Hall M. Disturbed sleep is associated with increased C-reactive protein in young women[J]. Brain Behav Immun, 2009, 23(3):351-354.

[6] Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation[J]. Sleep, 2009, 32(2):200-204.

[7] Ford ES, Cunningham TJ, Croft JB. Trends in self-reported sleep duration among US adults from 1985 to 2012[J]. Sleep, 2015, 38(5):829-832.

[8] Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(8):863-867.

[9] Facco FL, Grobman WA, Kramer J, et al. Self-reported short sleep duration and frequent snoring in pregnancy: impact on glucose metabolism[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 203(2):142-145.

[10] Twedt R, Bradley M, Deiseroth D, et al. Sleep duration and blood glucose control in women (下转第 4354 页)

辨力、操作者手法等多方面因素影响,直径小于 1 cm 的肿瘤常难以分辨,检出率有限。CTU 为一种简单、快速、全面、分辨率高的尿路检查方式,能清楚显示肿瘤大小、密度及浸润程度和周围器官的关系,由于肿瘤组织内新生血管及动静脉短路大量形成,动脉期造影剂进入肿瘤组织速度及静脉期造影剂退却速度均快于周围正常组织,故多有“快进快出”的表现,对肾盂癌诊断及临床分期具有特别重要的价值,目前已成为临床上确诊肾盂癌重要的影像检查技术。本组全部行 CTU,58 例发现肾盂内肿块,检出率为 84.06%,有“快进快出”表现 40 例,为 57.97%。IVU+KUB 具有空间分辨率高、简便易行等优点,对于肾盂癌的诊断有十分重要的意义,它可以确定肾脏功能、肾盂形态、占位及积水等,可通过肾盂肾盏充盈缺损、破坏、受压等间接征象来了解肾盂占位病变的存在,但当瘤体较小时,常难以发现充盈缺损。偶尔由于肿瘤位于肾盂输尿管连接部、肾功能严重受损,导致患侧上尿路不显影。本组行 IVU+KUB 37 例,26 例发现肾盂充盈缺损,检出率 66.67%。RP 作为静脉肾盂造影的补充措施,是诊断肾盂癌的重要方法。其可清晰显示充盈缺损、占位等肿瘤影像。本组行 RP69 例,62 例发现肾盂充盈缺损,检出率为 90.32%。由于造影剂显影不佳、操作者经验不足等因素影响,3 例发现肾盂充盈缺损不明显;瘤体较小 3 例,未见肾盂充盈缺损;肾盂肿瘤完全堵塞肾盂输尿管连接部 1 例,导致不能注入造影剂。随着腔道泌尿外科技术的进步,输尿管软镜逐渐成为肾盂癌诊断的又一重要方法。其可直接观察病变大小、范围及抓取病变组织进行活检,为诊断提供最直接的证据。输尿管软镜光学和柔韧技术不断改进,对有经验的泌尿外科医生来说,上尿路和集合系统几乎无盲点可言。Koh 等^[4]认为孤立肾、对侧肾有病变、肾功能不全、全身性疾病不宜行大手术者及一些分化良好、非肾盂输尿管交界处的早期肿瘤亦可用输尿管软镜治疗。本组行 FU+病理活检 12 例,发现肾盂新生物 11 例,检出率为 91.67%。但所取组织体积较小,且只能夹取到病变组织较外层,病理活检也有少数的阴性结果。FISH 技术具有敏感度高、特异性强、无创伤等优点,在尿路上皮肿瘤早期诊断及术后监测中具有较高的应用价值,具有定性诊断的意义。对高分级、高分期的尿路上皮肿瘤诊断价值更高^[5-7]。本组行 FISH 检查 43 例,发现肿瘤细胞达到阈值 34 例,检出率为 79.07%。

由于肾盂癌具有多中心和易种植的特性,因此目前治疗上以腹腔镜联合下腹部切口肾盂癌根治术为常用术式。切除范围包括肾、输尿管全长及膀胱袖状切除^[8-11]。近年来,机器人手术系统也已在各大医疗中心得到应用。

综上所述,肉眼血尿是肾盂癌的主要临床表现,可伴或不伴有腰痛、肾积水等临床症状。出现肉眼血尿症状时往往预示着高级别的肿瘤。FU 对肾盂癌的检出率最高,但由此方法所取组织病理活检也有阴性报告;RP 是阳性率最接近活检的检查,CTU 检出率次之,泌尿系 B 超、FISH 可作为肾盂癌的初筛及术后复查手段。联合运用 B 超、CTU、IVU+KUB、RP、

FU+病理活检、FISH 等检查方法,可提高肾盂癌的正确诊断率。腹腔镜联合下腹部切口肾盂癌根治术是目前手术治疗肾盂癌的标准术式,切除范围包括患侧肾脏、全长输尿管及膀胱袖口状切除。

参考文献

- [1] Matsuda T, Hori M. Five-year relative survival rate of kidney and renal pelvis cancer in the USA, Europe and Japan[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 45(1):136.
- [2] Knox M, Colli JL. Characterizing changes in kidney and renal pelvis cancer incidence from 1998 to 2006 in the United States[J]. *Int Urol Nephrol*, 2011, 43(2):359-363.
- [3] Tatenuma T, Mizuno N, Jikuya R, et al. Ipsilateral occurrence of renal pelvic carcinoma after partial nephrectomy for renal cell carcinoma [J]. *Hinyokika Kyo*, 2016, 62(10):535-537.
- [4] Koh Y, Yumiba S, Okada T, et al. A subcutaneous metastasis from renal pelvic carcinoma growing rapidly after radical nephrectomy: a case report [J]. *Hinyokika Kyo*, 2016, 62(3):135-139.
- [5] Liu S, Zeng F, Qi L, et al. Malignant priapism secondary to isolated penile metastasis from a renal pelvic carcinoma [J]. *Can Urol Assoc J*, 2014, 8(7/8):558-560.
- [6] Tan FQ, Yang K, Zheng JH, et al. Inguinoscrotal hernia of the ureter combined with renal pelvic carcinoma [J]. *Urology*, 2013, 82(1):e5-6.
- [7] Hofstetter F. Renal pelvic carcinoma: a different urothelial tumor [J]. *Pathologe*, 2009, 30(Suppl 2):S185-187.
- [8] Miao M, Kong CZ, Li ZH, et al. The clinical study for reducing bladder cancer recurrence after surgical treatment for renal pelvic carcinoma [J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2009, 47(10):728-730.
- [9] Hatano K, Sato M, Tsujimoto Y, et al. Primary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the urinary bladder associated with left renal pelvic carcinoma: a case report [J]. *Hinyokika Kyo*, 2007, 53(1):57-60.
- [10] Xiao J, Lei J, He L, et al. Renal calculus complicated with squamous cell carcinoma of renal pelvis: report of two cases [J]. *Can Urol Assoc J*, 2015, 9(5/6):310-312.
- [11] Boscolo-Berto R, Raduazzo DI, Vezzaro R, et al. Aggressive non-Hodgkin's lymphoma mimicking unilateral transitional cell carcinoma of renal pelvis, the risk of making a diagnostic mistake [J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2011, 83(3):163-165.

(收稿日期:2017-05-20 修回日期:2017-07-06)

(上接第 4351 页)

with gestational diabetes mellitus [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 126(2):326-331.

- [11] Herring SJ, Nelson DB, Pien GW, et al. Objectively measured sleep duration and hyperglycemia in pregnancy [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(1):51-55.

- [12] Sartor G, Melander A, Scherstén B, et al. Serum glibenclamide in diabetic patients, and influence of food on the kinetics and effects of glibenclamide [J]. *Diabetologia*, 1980, 18(1):17-22.

(收稿日期:2017-04-08 修回日期:2017-06-26)