

孕期糖尿病的檢診監測與藥物選擇

林治平^{1,2} 呂介華²

¹ 國軍左營總醫院內科部

² 三軍總醫院內科部新陳代謝科

摘要

這篇文章基於2023年中華民國糖尿病學會發布的「孕期糖尿病臨床照護指引」第一、二章所建議之「藥物治療」，並引用了2024年美國糖尿病學會發布的糖尿病標準化醫療照護指南第十五章「孕期糖尿病的標準照護」中的一部分內容。我國生產的平均年齡逐年遞增，孕期糖尿病的盛行率亦隨之升高，孕期過高的血糖對孕婦、胎兒或是新生兒都會增加疾病風險。本文將基於孕期糖尿病的分類，重點回顧其定義、診斷方法、血糖監測方式以及降血糖藥物的臨床選擇和建議，旨在協助內科和產科醫師更好地跨科合作，並有效地管理和照護孕期糖尿病患者。

關鍵詞： 孕期糖尿病 (diabetes mellitus in pregnancy, DIP)
孕前已知糖尿病 (preexisting diabetes mellitus, PDM)
孕期中新診斷糖尿病 (newly diagnosed diabetes mellitus)
妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM)
口服葡萄糖耐受試驗 (oral glucose tolerance test, OGTT)
口服降血糖藥物 (oral antihyperglycemic drugs, OADs)

前言

根據中華民國糖尿病衛教學會 2023 孕期糖尿病年鑑，我國 2008-2017 年間高齡生產（超過 35 歲¹）比例和孕期糖尿病 (diabetes mellitus in pregnancy, DIP) 盛行率皆呈增高趨勢²，DIP 佔全部孕婦的 15.8%，其中最大宗為妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 佔 91.8%，孕前已知糖尿病 (preexisting diabetes mellitus, PDM) 次之佔 5.7%，小部分為孕期中新診斷糖尿病 (newly diagnosed diabetes mellitus) 佔

2.5%。懷孕期間控制不良的血糖會增加孕婦族群懷孕及生產併發症的風險，也會通過胎盤影響胎兒發育或是造成較多的新生兒併發症^{3,4}。自 2011 年以來，在懷孕第 24 至 28 週使用一階段 (one-step) 口服葡萄糖耐受試驗 (oral glucose tolerance test, OGTT) 來篩檢及診斷 GDM 變得越來越普遍，而在 2021 年，我國衛生福利部國民健康署也將一階段 OGTT 納入產前檢查的給付項目；由於與二階段 (two-step) 試驗相比，使用 one-step OGTT 診斷的 GDM 盛行率較高⁵，因此這種試驗使用習慣的改變可能會導致 GDM

的統計盛行率進一步上升，使得該疾病在臨床上更為常見。近年來，隨著醫學的迅速發展和各科專業化的加強，跨領域團隊合作在照護中的角色日益凸顯。為了加強內科與產科醫師之間的合作，提供孕期糖尿病患者更為全面的照護，中華民國糖尿病學會、台灣婦產科醫學會、台灣周產期醫學會及中華民國糖尿病衛教學會於 2023 年共同編撰了孕期糖尿病臨床照護指引。隨著糖尿病研究的進步和藥物治療的快速發展，臨床醫師可以根據 2023 年中華民國糖尿病學會發布的指引，以及 2024 年美國糖尿病學會發布的孕期糖尿病的標準照護，提供更科學的治療方案和照護策略。本文將重點整理孕期糖尿病的分類、定義、診斷方法、血糖監測方式，以及降血糖藥物的臨床選擇和建議，為臨床醫師提供重要的參考依據，以確保孕期糖尿病患者獲得最佳的治療成果和安全照護。

孕期糖尿病的檢診監測與藥物選擇

一、孕期糖尿病 (diabetes mellitus in pregnancy, DIP)

(一)分類

DIP 為懷孕時血糖問題的統稱，包含了孕前已知糖尿病 (preexisting diabetes mellitus, PDM)、孕期中新診斷糖尿病 (newly diagnosed diabetes mellitus) 及妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 幾種狀況。

在懷孕前已被診斷糖尿病的個案，懷孕期間的血糖問題稱為 PDM；若在懷孕前未曾被診斷糖尿病，而在懷孕後首次被診斷出糖尿病，則稱為 newly diagnosed diabetes mellitus，有時也稱為 undiagnosed diabetes mellitus (未曾診斷之糖尿病)⁶。在懷孕前未曾被診斷糖尿病，而在懷孕第 24-28 週期間接受 OGTT 後被診斷出的個案，稱為 GDM⁷，此診斷需排除第一孕期被診斷糖尿病的孕婦，因為這類個案更可能是未曾診斷之第 2 型糖尿病⁶。

由於 PDM 和 newly diagnosed diabetes mellitus 的處理方式相近，但與 GDM 的處理方

式不同，因此本文也會參照臨床照護指引的編排，將兩者分開介紹。⁸

(二)口服葡萄糖耐受試驗 (oral glucose tolerance test, OGTT)

對於糖尿病高風險的孕婦，建議在第一次產檢時進行糖尿病篩檢，以排除未診斷的糖尿病 (undiagnosed diabetes mellitus)；懷孕初期糖尿病的診斷標準與一般成人糖尿病的診斷標準相同。若第一次產檢結果未符合糖尿病診斷標準的孕婦，則建議在懷孕第 24-28 週做 GDM 篩檢。然而，若只對高風險孕婦進行 GDM 篩檢，將會錯失 30% 至 50% 的 GDM 診斷^{9,10}；因此，建議所有未診斷糖尿病的孕婦都應接受 GDM 篩檢^{11,12}。自 2021 年 7 月 7 日起，我國將孕期 24-28 週的 one-step OGTT 篩檢納入健保補助。目前，尚缺乏證據支持更早時間的篩檢會帶來好處¹¹。診斷 GDM 的方法主要有兩種，包括一階段 (one-step) 及二階段 (two-step) 診斷標準，至今各國及各學會對採用哪種篩檢方法尚無統一建議。

1. 一階段口服葡萄糖耐受試驗 (one-step OGTT)

此方法為妊娠糖尿病國際研究學會 (The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) 於 2010 年根據 Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) 研究的結果訂定的診斷標準¹³，美國糖尿病學會 (American Diabetes Association, ADA) 稍微修正了 IADPSG 的建議，稱為一階段診斷標準⁶。孕婦在孕期第 24-28 週時接受二小時 75g OGTT (需空腹)，該測試會在空腹、OGTT 第一小時和第二小時分別檢驗靜脈血漿葡萄糖濃度，診斷標準分別為 ≥ 92 mg/dL、 ≥ 180 mg/dL、 ≥ 153 mg/dL；若三項中有任一項超過標準，即可確診罹患 GDM¹³ (表一)。

2. 二階段口服葡萄糖耐受試驗 (two-step OGTT)

由於有兩個步驟，ADA 稱之為二階段診斷標準。首先，在孕期第 24-28 週時接受口服 (不需空腹) 50 克葡萄糖負荷測試¹⁴ (50g glucose

load test, GLT)，若一小時血糖 ≥ 130 mg/dL (敏感度 88-99%) 或 ≥ 140 mg/dL (敏感度 70-88%)，則再進行三小時 100g 口服葡萄糖耐受試驗 (OGTT)，於空腹、OGTT 第一小時、OGTT 第二小時、OGTT 第三小時分別檢驗靜脈血漿葡萄糖濃度，診斷標準分別為 ≥ 95 mg/dL、 ≥ 180 mg/dL、 ≥ 155 mg/dL、 ≥ 140 mg/dL；若四項中有兩項超過標準，即可確診為 GDM¹⁵(表一)。

二、血糖監測及目標

(一) 孕前已知糖尿病 (PDM) 及孕期中新診斷糖尿病

1. 計畫受孕前

在計畫受孕前，將糖化血色素 (Glycated Hemoglobin, A1c) 控制在 6.5% 以下，可以大幅降低懷孕不良後果的風險¹⁶⁻²⁰；在不發生明顯低血糖的情況下，應盡可能讓 A1c 接近或低於 6%^{18,21}；若容易發生低血糖，則可考慮將 A1c 目標放寬至小於 7%⁴。在達到目標血糖值之前，建議採取有效且持續的避孕措施^{22,23}。

2. 懷孕期間

懷孕期間，由於荷爾蒙和體重變化等因素會影響胰島素敏感性，導致血糖波動較大。因

此，需要頻繁監測血糖並隨孕期調整胰島素的使用量。目前，最建議的方式是使用血糖機進行自我血糖偵測 (self-monitoring of blood glucose, SMBG)。⁸

(二) 妊娠糖尿病 (GDM)

與 PDM 及 newly diagnosed diabetes mellitus 類似，診斷為 GDM 的孕婦建議於懷孕期間進行 SMBG。

(三) 自我血糖偵測 (SMBG)

對於 SMBG，目前普遍建議的目標分別為空腹血糖小於 95 mg/dL，飯後一小時血糖小於 140 mg/dL，以及飯後兩小時血糖小於 120 mg/dL，這些治療目標是為了減少巨嬰症發生，同時不會增加新生兒體重過輕的風險⁷。PDM 及 newly diagnosed diabetes mellitus 的孕婦，建議每日至少監測四次血糖：包括空腹血糖及三次正餐飯後血糖，如果發生難以控制的高血糖或低血糖事件，建議增加監測次數⁸。對於 GDM 的孕婦，初期建議每天至少監測四次血糖，如果血糖控制穩定，可適度減少監測頻率，反之則增加頻率⁸；對於未開始藥物治療的 GDM 孕婦，如果必要時應添加胰島素以達到血糖目

表一：口服葡萄糖耐受試驗 (oral glucose tolerance test, OGTT) 診斷標準

測試方法	步驟	時間點	診斷標準 mg/dL (mmol/L)	口服葡萄糖劑量
One-Step OGTT*		空腹血糖	≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L)	75克
		1小時血糖	≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L)	
		2小時血糖	≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L)	
Two-Step OGTT (篩檢)	第一步篩檢	不需空腹	1小時血糖值 ≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L)	50克
Two-Step OGTT (確認)**	第二步確認	空腹血糖	≥ 95 mg/dL (5.3 mmol/L)	100克
		1小時血糖	≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L)	
		2小時血糖	≥ 155 mg/dL (8.6 mmol/L)	
		3小時血糖	≥ 140 mg/dL (7.8 mmol/L)	

* One-Step OGTT 診斷標準中3項中有任1項超過標準，即確診罹患妊娠糖尿病

** Two-Step OGTT 診斷標準中4項中有任2項超過標準，即確診罹患妊娠糖尿病

標⁷。自 2023 年 9 月 1 日起，我國對經診斷為 DIP 的孕婦，健保每天給付 5 片血糖試紙，直至生產為止。

(四) 糖化血色素 (A1c)

由於孕期紅血球代謝速率增加，A1c 無法準確反映真實血糖狀況，因此不適合作為孕期血糖控制的主要監測指標，但可作為輔助參考。孕期 A1c 的監控可能需要比非孕期時更頻繁，例如每月測定。目前尚無嚴謹的隨機分派研究比較不同 A1c 控制目標是否與孕期結果相關。針對 1 型糖尿病孕婦的觀察性研究顯示，懷孕初期 A1c 小於 6-6.5% 時，胎兒不良事件的風險最低^{17, 19, 20}，懷孕中後期 A1c 低於 6% 時，發生大於胎齡兒 (Large for gestational age, LGA，也稱作巨嬰症，其體重比 90% 相同性別及發育年齡的胎兒要重)、早產及子癲前症的風險最低²⁴；針對第 2 型糖尿病孕婦的觀察性研究顯示，孕期 A1c 在 6% 以上會顯著增加早產、妊娠高血壓、新生兒特別照護、新生兒低血糖及新生兒黃疸的風險²⁵。綜合以上結論，建議糖尿病孕婦孕期的 A1c 控制目標為小於 6.0%。

(五) 糖化白蛋白 (Glycated albumin, GA)

GA 反映 2-4 週的平均血糖值，不受貧血影響。目前並無嚴謹的隨機分派研究比較不同數值的 GA 對於新生兒預後的差異。日本的觀察性研究指出，當糖尿病孕婦的 GA 大於 15.8% 時，新生兒不良預後的風險會增加²⁶⁻²⁹；然而，最近一篇來自中國的橫斷性研究指出，GA 也會隨孕期下降，且 GDM 孕婦在第三孕期的 GA 與 LGA、早產、子癲前症無顯著相關³⁰。由於文獻結果缺乏一致性，目前針對孕期 GA 的控制目標缺乏具體的證據支持。

(六) 連續性血糖監測 (Continuous glucose monitoring, CGM)

在 Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT) 研究中，針對第 1 型糖尿病孕婦使用即時連續血糖監測，可改善新生兒預後³¹，而後續的國際共

識會議，建議第 1 型糖尿病孕婦的血糖治療目標為 63-140 mg/dL，目標範圍時間 (time in range, TIR) 為大於 70%，一級低血糖時間百分比 (level 1 Time below range, level 1 TBR, 血糖低於 63 mg/dL) 為小於 4%，二級低血糖時間百分比 (level 2 Time below range, level 2 TBR, 血糖低於 54 mg/dL) 為小於 1%，高血糖時間百分比 (Time above range, TAR, 血糖高於 140 mg/dL) 為小於 25%³²。對於 2 型糖尿病孕婦，使用即時連續血糖監測尚無嚴謹的研究證實能改善新生兒併發症，亦無建議的治療目標⁸，雖然國際共識會議同意 TIR 目標應大於 70%，但仍缺乏足夠證據支持其他具體的治療目標⁷。自 2023 年 11 月 1 日起，我國健保給付 CGM 的族群，除了原本的第 1 型糖尿病孕婦外，新增了第 2 型糖尿病孕婦使用胰島素者及 GDM 孕婦使用胰島素者。

三、孕期糖尿病的降血糖藥物治療

(一) 孕前已知糖尿病 (PDM) 及孕期中新診斷糖尿病

第 1 型糖尿病孕婦在孕期建議繼續使用胰島素治療。對於第 2 型糖尿病孕婦，首選用藥建議為胰島素，如果是計畫性懷孕，建議在準備懷孕前就轉換為胰島素治療，並將血糖控制到目標後再懷孕；如果不是計畫性懷孕，建議在得知懷孕時立即將藥物調整為胰島素。在 2020 年隨機分派的研究 Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy) 中發現，相較於單純使用胰島素治療，第 2 型糖尿病孕婦使用 metformin 合併胰島素的治療能改善孕婦的體重控制，並降低 LGA 和剖腹產的風險，但產下小於胎齡兒 (small for gestational age, SGA) 的比例會增加至近兩倍^{33,34}。這該研究顯示，對於 2 型糖尿病孕婦，使用 metformin 合併胰島素的治療可能是一種替代選擇，但建議針對這些孕婦進行更多研究，以確定其安全性和有效性。

1. 胰島素

大多數胰島素，包括人類胰島素 (regular insulin, RI 及 neutral protamine Hagedorn, NPH)

和胰島素類似物 (insulin analogue) 皆不會穿過胎盤，因此可以在孕期使用（表二）。胰島素類似物中，速效的 insulin aspart、insulin lispro，以及長效的 insulin detemir、insulin degludec，都有隨機分派研究證明其在孕期使用的安全性。Insulin aspart 相較於 RI 可以達到較佳的飯後血糖控制且有較少的低血糖風險³⁵；Insulin lispro 相較於 RI 在降糖效果與新生兒低血糖風險上無統計差別³⁶；Insulin detemir 相較於 NPH 可以達到較佳的空腹血糖而不會增加低血糖風險³⁷；Insulin degludec 相較於 Insulin detemir 在降糖效果與周產期併發症風險上無統計差別³⁸。以上藥物皆有獲得美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 及台灣食品藥物管理署 (Taiwan Food and Drug Administration, TFDA) 核准於懷孕時期使用。其中雖然 Insulin glargine U-100 及 Insulin glargine U-300 未進行孕期相關

的隨機對照研究，但是觀察性研究並未發現不良預後³⁹⁻⁴²。

(1) 每日多次胰島素注射 (multiple daily injection, MDI)

考慮胰島素類似物具有較低的低血糖風險，加上筆型注射器的方便性，建議優先考慮使用。

(2) 胰島素幫浦 (insulin pump)

在缺乏一致性結論的情況下，不建議 PDM 孕婦優先使用胰島素幫浦。然而，對於使用 MDI 仍未達到良好控制的孕婦，可考慮使用胰島素幫浦治療。

(3) 混合迴路系統

結合胰島素幫浦和連續血糖監控的系統稱為迴路系統，完全由人工手動操作稱之為開放迴路 (open-loop)，完全由電腦操作稱之為封閉迴路 (close-loop)，而自動胰島素遞送系統

表二：台灣常用之胰島素種類

種類	成分	商品名	劑量
短效	Regular Insulin*	Actrapid	100 IU/mL
	Regular Insulin*	Humulin R	100 IU/mL
中效	NPH Insulin*	Insulatard	100 IU/mL
	NPH Insulin*	Humulin N	100 IU/mL
速效	Insulin Lispro*	Humalog	100 IU/mL
	Insulin Aspart*	NovoRapid	100 IU/mL
	Insulin Glulisine	Apidra	100 IU/mL
長效	Insulin Glargine	Lantus	100 IU/mL
	Insulin Glargine	Toujeo	300 IU/mL
	Insulin Detemir*	Levemir	100 IU/mL
	Insulin Degludec*	Tresiba	100 IU/mL
複合型	Insulin Degludec/Aspart	Ryzodeg	70% Insulin Degludec / 30% Insulin Aspart (100 IU/mL)
預混型	Insulin Lispro Protamine/Insulin Lispro	Humalog Mix 25	25% Insulin Lispro / 75% Insulin Lispro Protamine (100 IU/mL)
	Insulin Lispro Protamine/Insulin Lispro	Humalog Mix 50	50% Insulin Lispro / 50% Insulin Lispro Protamine (100 IU/mL)
	Insulin Aspart Protamine/Insulin Aspart	NovoMix 30	30% Insulin Aspart / 70% Insulin Aspart Protamine (100 IU/mL)

胰島素或是胰島素類似物不會穿過胎盤，因此可以在孕期使用

*有隨機分派研究證明其安全性，且有獲得FDA及TFDA核准於懷孕時期使用

(Automated Insulin Delivery System, AID) 這種有些時候需要人工介入，稱為混合迴路 (hybrid close-loop)。目前這類系統只有在非懷孕的第 1 型糖尿病患者中有嚴謹的隨機分派研究，故不建議在 PDM 孕婦優先使用混合迴路系統。然而，對於使用 MDI 或胰島素幫浦仍未達到良好控制的孕婦，可考慮使用混合迴路系統治療。

(4) 劑量選擇

針對第 1 型糖尿病孕婦的研究發現，在懷孕初期至孕齡第 9 週時胰島素需求量微幅上升趨勢，第 9-16 週之間呈現微幅下降並在第 16 週前後達到最低點；從第 17 週開始，胰島素需求量快速上升，每週增加約 5%，並在第 36 週達到最高點，之後又微幅下降^{43,44}。第 2 型糖尿病孕婦因為殘餘胰島素功能和胰島素阻抗性有個體差異，因此胰島素需求量未必如同第 1 型糖尿病孕婦，但是變化趨勢相似⁴³。

無論是 PDM 或是 GDM 孕婦，美國婦產科醫學會 (The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) 建議可以從 0.7-1.0 U/kg/day 開始估算一整天的胰島素需要劑量⁴⁵，從孕期 16 週開始，胎盤分泌多種荷爾蒙造成胰島素阻抗，隨孕期週數增加，胰島素劑量會逐漸提高，第三孕期胰島素需求量可能高達 0.9-1.0 U/kg/day⁴⁶。

(二) 妊娠糖尿病 (GDM)

診斷為 GDM 的孕婦中，約九成可以通過生活型態調整達到良好的控制^{47,48}。然而，在非藥物治療未達理想效果時，胰島素為優先建議的一線治療藥物。近年來，有些研究數據顯示口服的 metformin 與 glyburide 也可用於治療 GDM，但由於這兩種口服藥都會通過胎盤而有潛在風險，目前也缺乏長期追蹤的安全性報告，僅建議可作為無法使用胰島素時的替代治療。

1. 胰島素注射劑量選擇

實際臨床經驗顯示，相較於 PDM，GDM 的孕婦通常需要的胰島素劑量較少，首次使用可以考慮從 0.3-0.5 U/kg/day 開始。給藥方式可使用 MDI，也可使用胰島素幫浦連續性皮下注

射^{49,50}。如果只有特定時間的高血糖，可以針對性地使用特定胰島素來控制，例如空腹高血糖用基礎胰島素控制、某餐餐後高血糖用餐前速效胰島素控制^{45,46}。

2. 口服降血糖藥物 (oral antihyperglycemic drugs, OADs)

Metformin 和 glyburide 可用於治療 GDM。然而，由於兩者皆會通過胎盤且具有潛在風險，因此無論是單獨使用還是合併使用，都不建議作為治療 GDM 的第一線藥物。

(1) Metformin (dimethyl biguanide, 二甲雙胍)

此藥物會通過胎盤^{51,52}。Metformin 是最常使用的雙胍類製劑，主要作用是減少肝臟葡萄糖的輸出和降低空腹血糖，但不會刺激胰島素的分泌。典型的起始劑量是每日服用一次 500 mg 的緩釋劑型 metformin，如果耐受良好，每次增加 500 mg，根據血糖升高的程度調整劑量。我國衛生福利部於 2014 年 11 月 28 日公告，metformin 在腎絲球過濾率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 小於 30/ml/min/1.73 m² 者禁用，在 eGFR 介於 30-45/ml/min/1.73 m² 者應減量使用；此外，也將每日最大劑量修訂為 3000 mg 速效劑型或 2000 mg 緩釋劑型。

Metformin 最常見的副作用是胃腸道症狀，包括口腔金屬味、輕度厭食、噁心、腹部不適和軟便或腹瀉。這些症狀通常是輕微且暫時的，在減少劑量或停藥後可逆。通過低劑量開始並隨餐服用可以降低其發生的機率；在一項臨床試驗中，僅有 2% 的受試者因胃腸道副作用而停止使用 metformin⁵³。Metformin 雖然會影響維生素 B12 的吸收，但很少會造成貧血⁵⁴。Metformin 單獨服用時不會增加體重，且較少發生低血糖。為了避免發生乳酸中毒，在有肝、腎、肝功能不全、併發感染症和接受顯影劑檢查的病人都不建議使用⁵⁵⁻⁵⁷。

Metformin 與胰島素相比，用於治療 GDM 時，能改善孕婦的體重控制，且能稍微改善新生兒低血糖及 LGA 的風險，但於臨床試驗中約 23% 的孕婦無法單獨使用 metformin 達到血糖控制目標，且會使早產的風險增加^{53,58,59}。此外，

有長期追蹤研究發現，相較於使用胰島素的族群，使用 metformin 治療 GDM 雖然胎兒出生體重較低，但兒童期的肥胖率反而較高^{60,61}。目前僅建議可作為無法使用胰島素時的替代治療。

在 ADA 指引中，不建議於有妊娠高血壓、子癲前症 (preeclampsia) 以及子宮內胎兒生長遲滯風險的孕婦使用 metformin。多囊性卵巢症候群的個案在使用 metformin 後懷孕，雖然並沒有發現後代兒童期肥胖風險增加⁶²，但由於對於減少流產與預防 GDM 沒有好處，建議於第一孕期結束前逐步停用⁶³。

(2) Glyburide (glibenclamide, 格列苯脲⁶⁴)

此藥物會通過胎盤，在臍帶血中的濃度約為母體血中濃度的 70%⁶⁵。其主要作用是與胰臟 beta 細胞的磺醯脲素類 (Sulfonylureas) 受體結合，刺激胰島素分泌。起始劑量通常為每日一次 2.5mg，根據需要增加至每日最高 15 mg。為了維持血糖在目標範圍內，經常需要每日兩次的劑量。有一個研究孕期藥物動力學的團隊建議，孕婦應在餐前 30 至 60 分鐘服用該藥，而不是與餐同時服用，以提高療效⁶⁶。在這項研究中，妊娠期糖尿病患者服用 glyburide 後，血漿藥物濃度在一小時內沒有增加，兩至三小時達到峰值，並在 8 至 10 小時內回到基準線；該藥物在妊娠期女性中需要更長時間才能達到峰值濃度，並且藥物代謝速度比非妊娠女性更快。

磺醯脲素類大部分在肝臟代謝，其代謝產物和其他未經代謝的原型藥物一起由腎臟和/或膽道排出，不良反應以體重增加和低血糖最為常見，肝腎功能不全的病人容易出現作用增強、時效延長的現象，此時要特別小心低血糖的副作用。eGFR 小於 60ml/min/1.73 m² 者應避免使用⁶⁷。

母體低血糖是最常見的副作用，在一項大型試驗中，使用 glyburide 的 GDM 患者的低血糖風險遠高於使用胰島素的患者⁶⁸。文獻指出，glyburide 在控制體重與血糖的效果與胰島素相當，但是研究中有 25-28% 孕婦無法僅用 glyburide 達到血糖控制目標⁶⁹，且會增加新生兒低血糖和 LGA 的風險，因此在安全性上不如胰島素^{58,59,68}。

結論

由於我國健保規範的優勢，使得孕期 24-28 週的 OGTT 篩檢逐漸普及，進一步提高了 GDM 在臨床上的常見程度。根據 DIP 的診斷分類，PDM 及 newly diagnosed diabetes mellitus 的族群，在照護方針上與 GDM 的族群略有不同。在血糖監測方面，這兩個族群皆建議主要使用 SMBG，且每日至少監測四次血糖，然而，對於血糖控制穩定的 GDM 族群可適度減少監測頻率。在血糖控制方面，大約僅有一成的 GDM 患者無法只透過改善生活方式控制血糖，如有需要使用藥物治療，胰島素被推薦作為治療 DIP 的首選；除了人類胰島素之外，胰島素類似物中的速效的 insulin aspart、insulin lispro 及長效的 insulin detemir、insulin degludec 皆有獲得美國 FDA 及 TFDA 核准於懷孕時期使用。對於因各種原因無法使用胰島素的 GDM 患者，口服的 metformin 與 glyburide 也可用於控制血糖，然而，這兩種口服藥物都會通過胎盤且存在潛在風險，因此不論是單獨使用還是合併使用，僅建議作為無法使用胰島素時的替代治療。

參考文獻

1. Glick I, Kadish E, Rottenstreich M. Management of Pregnancy in Women of Advanced Maternal Age: Improving Outcomes for Mother and Baby. *Int J Womens Health* 2021;13:751-9.
2. 社團法人中華民國糖尿病術教學會。2023 孕期糖尿病年鑑。2023。
3. Ornoy A, Reece EA, Pavlinkova G, Kappen C, Miller RK. Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(1):53-72.
4. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *Jama* 2019;321(18):1811-9.
5. Wu ET, Nien FJ, Kuo CH, et al. Diagnosis of more gestational diabetes lead to better pregnancy outcomes: Comparing the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group criteria, and the Carpenter and Coustan criteria. *J Diabetes Investig* 2016;7(1):121-6.
6. Committee ADAPP. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2023;47(Supplement_1):S20-42.
7. American Diabetes Association Professional Practice C. 15.

- Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl 1):S282-94.
8. 社團法人中華民國糖尿病學會。2023孕期糖尿病照護指引。2023。
 9. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, et al. Risk factor screening for gestational diabetes mellitus based on the 2013 WHO criteria. *Eur J Endocrinol* 2019;180(6):353-63.
 10. Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989;73(4):557-61.
 11. Kuo CH, Li HY. Diagnostic Strategies for Gestational Diabetes Mellitus: Review of Current Evidence. *Curr Diab Rep* 2019;19(12):155.
 12. Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160(6):414-20.
 13. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3):676-82.
 14. North East Medical Services. GESTATIONAL DIABETES. Available from: <https://nems.org/docs/gestational-diabetes-eng-chin/>
 15. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28(12):1039-57.
 16. Ludvigsson JF, Neovius M, Söderling J, et al. Maternal Glycemic Control in Type 1 Diabetes and the Risk for Preterm Birth: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019;170(10):691-701.
 17. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43(1):79-82.
 18. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(7):1920-5.
 19. Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(12):2612-6.
 20. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Jun 2009;32(6):1046-8.
 21. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;132(6):e228-48.
 22. Wu JP, Moniz MH, Ursu AN. Long-acting Reversible Contraception-Highly Efficacious, Safe, and Underutilized. *Jama* 2018;320(4):397-8.
 23. Parks C, Peipert JF. Eliminating health disparities in unintended pregnancy with long-acting reversible contraception (LARC). *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(6):681-8.
 24. Maresh MJ, Holmes VA, Patterson CC, et al. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):34-42.
 25. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, et al. Impact of type 2 diabetes, obesity and glycaemic control on pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57(3):308-14.
 26. Sugawara D, Sato H, Ichihashi K, Nagai K, Kawano A. Glycated albumin level during late pregnancy as a predictive factor for neonatal outcomes of women with diabetes. *J Mater Fetal Neonatal Med* 2018;31(15):2007-12.
 27. Shimizu I, Hiramatsu Y, Omori Y, Nakabayashi M. Glycated albumin reflects maternal and perinatal outcome in a multi-center study in Japan. *Diabetes Preg* 2010;10:27-31.
 28. Sugawara D, Maruyama A, Imanishi T, Sugiyama Y, Ichihashi K. Complications in Infants of Diabetic Mothers Related to Glycated Albumin and Hemoglobin Levels During Pregnancy. *Pediatr Neonatol* 2016;57(6):496-500.
 29. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocr J* 2012;59(2):145-51.
 30. Dong Y, Zhai Y, Wang J, et al. Glycated albumin in pregnancy: reference intervals establishment and its predictive value in adverse pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20(1):12.
 31. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390(10110):2347-2359.
 32. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. Aug 2019;42(8):1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028
 33. Feig DS, Donovan LE, Zinman B, et al. Metformin in women with type 2 diabetes in pregnancy (MiTy): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(10):834-44.
 34. Feig DS, Sanchez JJ, Murphy KE, et al. Outcomes in children of women with type 2 diabetes exposed to metformin versus placebo during pregnancy (MiTy Kids): a 24-month follow-up of the MiTy randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11(3):191-202.
 35. Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycaemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care* 2007;30(4):771-6.
 36. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M, et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(10):2012-7.
 37. Cypryk K, Sobczak M, Pertyńska-Marczewska M, et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med Sci Monit* 2004;10(2):Pi29-32.
 38. Balaji K, Mathiesen ER, Corcoy R, et al. Abstract 6: Mater-

- nal efficacy, safety, and pregnancy outcomes with degludec versus detemir in the treatment of pregnant women with type 1 diabetes: An international, multicentre, randomised trial. *Indian J Endocrinol Metab* 2022;26(Suppl 1):S7-8.
39. Keller MF, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER, Ringholm L. Treatment with the long-acting insulin analog degludec during pregnancy in women with type 1 diabetes: An observational study of 22 cases. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;152:58-64.
 40. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Exposure to insulin degludec during pregnancy: report of a small series and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 2019;42(3):345-9.
 41. Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011;45(1):9-16.
 42. Jethwani P, Saboo B, Jethwani L, et al. Use of insulin glargine during pregnancy: A review. *Diabetes Metab Syndr*. Jan-Feb 2021;15(1):379-384.
 43. García-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* 2010;53(3):446-51.
 44. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res* 2019;2019:5320156.
 45. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131(2):e49-64.
 46. Blum AK. Insulin Use in Pregnancy: An Update. *Diabetes Spectr* 2016;29(2):92-7.
 47. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352(24):2477-86.
 48. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(14):1339-48.
 49. Mathiesen JM, Secher AL, Ringholm L, et al. Changes in basal rates and bolus calculator settings in insulin pumps during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(7):724-8.
 50. Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scott DJ. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care* 2001;24(12):2078-82.
 51. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006;28(1):67-72.
 52. Vanky E, Zahlsten K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83(5):1575-8.
 53. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(19):2003-15.
 54. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334(9):574-9.
 55. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007;24(10):1160-3.
 56. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(4):Cd002967.
 57. Hung SC, Chang YK, Liu JS, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3(8):605-14.
 58. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Comparative impact of pharmacological treatments for gestational diabetes on neonatal anthropometry independent of maternal glycaemic control: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020;17(5):e1003126.
 59. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2015;350:h102.
 60. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2019;16(8):e1002848.
 61. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6(1):e000456.
 62. Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliusson PB, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3(3):166-74.
 63. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):E448-55.
 64. 台灣母胎醫學會。台灣妊娠糖尿病照護指引。國民健康署，2021。
 65. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(6):607-14.
 66. Caritis SN, Hebert MF. A pharmacologic approach to the use of glyburide in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;121(6):1309-12.
 67. Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Therapeutic Considerations for Antihyperglycemic Agents in Diabetic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(8):2263-74.
 68. Sénat MV, Affres H, Letourneau A, et al. Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2018;319(17):1773-80.
 69. Malek R, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of glyburide for treatment of gestational diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(6):691-9.

Diagnosis, Monitoring and Pharmacological Options for Diabetes Mellitus in Pregnancy

Chih-Ping Lin^{1,2}, Chieh-Hua Lu²

*¹Department of Internal Medicine, Zuoying Armed Forces General Hospital,
Kaohsiung, Taiwan, ROC*

*²Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
Tri-Service General Hospital, School of Medicine,
National Defense Medical Center,
Taipei, Taiwan, ROC*

This article is based on the recommendations for pharmacologic therapy of hyperglycemia in chapters 1 and 2 of the “Clinical Practice Guidelines for Diabetes Mellitus in Pregnancy 2023” published by the Diabetes Association of the Republic of China (DAROC) in 2023, and quotes part of chapter 15, “Management of Diabetes in Pregnancy” of the “Standards of Care in Diabetes—2024” published by the American Diabetes Association (ADA) in 2024. The prevalence of diabetes during pregnancy is increasing as the average age of birth in Taiwan increases each year. High blood glucose levels during pregnancy increase the risk of disease for the pregnant individual, the fetus and the newborn. Based on the classification of diabetes mellitus in pregnancy, this article will focus on reviewing its definition, diagnostic methods, blood glucose monitoring modalities, as well as clinical options and recommendations for hypoglycemic medications, with the aim of helping physicians and obstetricians to better collaborate interprofessionally and effectively manage and care for patients with diabetes mellitus in pregnancy.