

新生儿糖尿病1例治疗体会

王华 熊英 母得志

(四川大学华西第二医院新生儿科,四川 成都 610041)

[中图分类号] R722.1 [文献标识码] E [文章编号] 1008-8830(2012)06-0466-02

患儿,男,16 d,因发现血糖增高16 d入院,患儿系第2胎第1产,足月出生,出生体重1.8 kg,否认宫内窘迫及羊水污染,1、5、10 min Apgar 评分均为10分。生后因“体重低”入当地医院诊治,治疗期间血糖进行性增高,查胰岛素水平低($<0.2\text{ }\mu\text{IU/mL}$),予胰岛素皮下注射无明显好转。父母亲体健,家族中无糖尿病史。

入院体查:T 36.8℃, R 40次/min, P 128次/min, 体重1.85 kg,消瘦,反应较差,哭声弱,无呻吟,前囟1.0 cm×1.0 cm、平软、张力不高,呼吸表浅不规则,双肺未闻及湿罗音,心律齐,心音低钝、无杂音,皮肤欠红润、干燥、弹性差,皮下脂肪菲薄,腹软,肝脏肋下1.5 cm、剑下1 cm,脾未扪及,未触及肿块,脊柱外观无畸形,四肢肌张力稍低,原始反射引出较弱。

视网膜筛查未见异常。腹部CT未见异常;头颅MRI示除双侧额颞叶脑沟稍宽,脑外间隙稍增大外,余未见明显异常;心电图示窦性心律电轴左偏-2°。血常规示WBC $5.8\times10^9/\text{L}$, N 26%, L 53.2%, RBC $3.5\times10^{12}/\text{L}$, Hb 98 g/L, PLT $432\times10^9/\text{L}$, CRP $<1\text{ mg/L}$;胰岛素抗体检查示胰岛素自身抗体(IAA)、胰岛细胞抗体(ICA)和谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)均为阴性;空腹胰岛素 $0.7\text{ }\mu\text{IU/mL}$;C肽0.03 mmol/L;糖化血红蛋白7.15%;血气、肝肾功能、皮质醇、甲状腺功能、TORCH、输血免疫检查结果均无异常;G-6-PD酶活性下降 2.5 U/gHb ;小便常规检查示葡萄糖(±);血糖水平波动在1.8~28.1 mmol/L之间。

入院诊断:新生儿糖尿病(neonatal diabetes mellitus, NDM);新生儿G-6-PD酶缺陷症;足月小样儿。入院后予以输血,加用普通胰岛素皮下注射,按血糖监测情况调整胰岛素的剂量及给药时间,床旁血糖监测每小时一次,餐前1 h血糖 $>12\text{ mmol/L}$ 及餐后1 h血糖 $>15\text{ mmol/L}$ 时予以普通胰岛素 $0.2\sim0.3\text{ U}$ 皮下注射。每天注射次数高达8~9次,血糖波动明显,波动于2.2~28.1 mmol/L之间。以格列本脲进行诊

断性治疗,但经过2周的格列本脲使用,患儿血糖仍波动于2.1~24.1 mmol/L之间,故考虑患儿对格列本脲不敏感,停用格列本脲。考虑血糖波动可能与早产儿配方奶粉碳水化合物成分有关,先后换用蔼尔苏(无蔗糖)及腹泻奶粉(100%麦芽糖糊精),血糖波动仍较明显;继而改为足月儿配方奶粉120 mL每4 h 1次,餐前30 min及餐后2 h床旁监测血糖,除明显低血糖(血糖 $<2.2\text{ mmol/L}$)时不予皮下注射外,均于餐前30 min予以普通胰岛素皮下注射,从每次注射0.4 U,每天6次,逐渐降为每次注射0.25 U,每天6次,血糖波动于1.8~12.9 mmol/L之间,向家长充分进行床旁血糖监测及胰岛素注射的培训后,经过39 d的住院胰岛素剂量调整,带普通短效胰岛素回家继续治疗,每次0.25 U,每天6次皮下注射。出院后患儿血糖一直稳定在3~10 mmol/L,普通短效胰岛素逐渐减量,至每次0.16 U,每天6次。目前仍继续使用普通胰岛素治疗,体重增长理想,随访3个月,生长发育与月龄相符,神经系统发育未见明显异常。

讨论:NDM是一种罕见而治疗又十分棘手的内分泌疾病。本病有两种特殊的临床类型,即新生儿暂时性糖尿病(TNDM)和新生儿永久性糖尿病(PNDM)。NDM在欧美的发病率约为1:400000~450000活婴,其中TNDM占NDM的50%~60%^[1]。NDM病因和发病机制尚不十分清楚,目前研究表明^[1],TNDM和PNDM在出生体重、发病年龄、胰岛素需要量、遗传背景等方面有明显不同。NDM与1型糖尿病HLA-DQ遗传突变因子和胰岛素自身抗体无明显相关性,TNDM和PNDM是两个不同的疾病范畴^[2]。

TNDM的发病原因为胰腺B细胞发育成熟迟缓,常见于早产儿,TNDM患儿宫内生长迟缓(IUGR)的发病率约为74%^[3]。遗传学背景的研究表明,TNDM患儿6号染色体单倍体和父系6号染色体不

[收稿日期]2012-01-06;[修回日期]2012-02-19
[作者简介]王华,女,博士,副教授。

平衡重复是发病的基因根据。提示为常染色体隐性遗传,还存在易发生2型糖尿病的倾向^[4]。PNDM的病因可能为胰岛发育不全,IUGR的发生率明显低于TNDM,未发现有类似TNDM的染色体异常,其临床表现和TNDM基本相同,但症状更严重,多有酮症酸中毒及尿酮体阳性,需终生依赖胰岛素治疗。

对于TNDM患儿,胰岛素开始可静脉内给药,然后改为皮下注射或持续皮下输注。TNDM的平均胰岛素治疗时间为6.5个月,绝大部分在18个月前痊愈,个别达36个月^[1]。对于PNDM患儿,平均胰岛素治疗初始剂量较TNDM高,胰岛素给药形式与TNDM相同,可根据基因检测结果使用磺酰脲类药物,血糖难以控制者可考虑使用胰岛素泵或基因治疗^[5-6]。

本病例及抗胰岛素抗体均为阴性,故NDM诊断成立。根据患儿系足月小样儿,临床上无酮症酸中毒表现,判断其TNDM可能性较大,根据文献报道,有部分TNDM对磺酰脲类药物敏感,虽然我院目前没有基因检查的能力,但是我们还是予以格列本脲诊断性治疗,结果效果不理想,考虑该患儿对格列本脲不敏感,故停用该药。尝试过调整不同的配方奶粉,也尝试过缩短喂奶间隔时间,减少每次喂奶量,均发现没有明显效果。最后,根据外文文献报道^[1],计算患儿每日奶量产生的热卡,根据1单位胰岛素可控制166 g碳水化合物的公式计算,使用U-10常规短效胰岛素,每0.1 U控制16.6 g碳水化合物,每0.1 U可以降低血糖60 mg/dL(3.3 mmol/L)计算出患儿总奶量所需的总胰岛素量,再配合每4 h喂奶1次,喂奶前半小时注射胰岛素,在喂奶前半小时和喂奶后2 h监测血糖值变化,如果喂奶前半小时血糖值小于2.2 mmol/L则不予注射。根据美国糖尿病协会推荐^[7],餐前血糖的安全范围为100~180 mg/dL(5.6~10 mmol/L),睡眠期血糖安全范围为110~200 mg/dL(6.1~11.1 mmol/L),应尽可能将血糖值控制在安全范围内。比如餐前半小时血糖值为324 mg/dL(18 mmol/L),拟降至180 mg/dL(10 mmol/L),则需降低144 mg/dL血糖,需要 $144 \div 60 \times 0.1 = 0.24$ U胰岛素。根据奶量计算全天大致需要的胰岛素量和每次的胰岛素量,密切监测血糖变化,经过这样的治疗后,患儿血糖趋于稳定,波动范围逐渐缩小,复查糖化血红蛋白为8.4%,与美国糖尿病协会推荐的6岁以下儿童

最佳糖化血红蛋白值在7.5%~8.5%相符^[8],而且体重增长理想。随访3个月,生长发育与月龄相符,神经系统发育未见明显异常。

通过该患儿的诊治,体会最深的就是NDM患儿在胰岛素的用量上较难掌握,且患儿多有食欲亢进、易饥饿,而其摄入的热量不仅要保证生长发育的需要,还要保证中枢神经系统快速发育的需要,故奶量不宜控制,由于各种奶粉中碳水化合物的含量基本一致,均约为100 mL含碳水化合物7.6 g,故不管换用何种奶粉对患儿血糖的控制均无明显区别。热量还是应该按每日100~120 kcal/kg计算,以保证患儿体格及神经系统能较好发育,当患儿日龄较大时可将每日的总奶量分成6份,每4 h一次,监测血糖时间为喂奶前半小时及喂奶后2 h,血糖较稳定后仅需在喂奶前半小时监测血糖,每天6次,测完血糖后即予以短效普通胰岛素皮下注射,家长易于掌握。根据监测结果判断患儿对胰岛素治疗的敏感性而调节药物剂量,尽量避免血糖过大波动,维持血糖稳定。经上述治疗通常可显著改善患儿临床症状并促进生长。

[参 考 文 献]

- [1] Rearson MA, McKnight-Menci H, Steinkrauss L. Neonatal diabetes: current trends in diagnosis and management[J]. MCN Am J Matern Child Nurs, 2011, 36(1): 17-22.
- [2] Metz C, Cavé H, Bertrand AM, Deffert C, Gueguen-Giroux B, Czernichow P, et al. Neonatal diabetes mellitus: chromosomal analysis in transient and permanent cases[J]. J Pediatr, 2002, 141(4): 483-489.
- [3] Greeley SA, Tucker SE, Worrell HI, Skowron KB, Bell GI, Philipson LH. Update in neonatal diabetes[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2010, 17(1): 13-19.
- [4] 包玉倩. 新生儿糖尿病[J]. 上海医学, 2007, 30(12): 885-887.
- [5] Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes[J]. N Engl J Med, 2004, 350(18): 1838-1849.
- [6] Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy[J]. Diabetes, 2005, 54(9): 2503-2513.
- [7] Walsh J, Roberts R, Bailey T, Varma CB. Using Insulin[M]. San Diego: Torrey Pines Press, 2003.
- [8] Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: A statement of the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2005, 28(1): 186-212.

(本文编辑:邓芳明)