

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2013.02.019

影响妊娠期糖尿病产后血糖转归的相关因素

卫梦南, 刘建, 吴彦丽, 饶明礼, 王一清
(重庆医科大学附属第二医院产科, 重庆 400010)

【摘要】目的:分析妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)孕妇产后 42 d 75 g 葡萄糖耐量实验(oral glucose tolerance test, OGTT)结果,探讨其与脂肪因子间关系,同时分析 GDM 患者孕期相关资料与产后 6 周的 OGTT 结果的相关性。**方法:**收集 2011 年 4-11 月我院产科 36 例 GDM 孕妇的临床资料,根据产后 42 d 75 g OGTT 结果分 2 组[血糖浓度正常组(I 组)和不正常组(II 组)]。分析孕期相关资料,检测空腹胰岛素、脂联素(adiponectin, ADP)、瘦素(leptin, LEP),进行统计分析。**结果:**孕期相关指标比较发现, I 组,糖尿病(diabetes mellitus, DM)家族史明显低于 II 组,确诊 GDM 孕周明显晚于 II 组($P < 0.05$),怀孕年龄、孕期体重、确诊时空腹血糖水平无明显差异($P > 0.05$);临床检测指标比较发现, I 组产后空腹血糖明显低于 II 组($P < 0.05$), LEP 水平明显高于 II 组($P < 0.05$);2 组间年龄、体质指数(body mass index, BMI)、空腹胰岛素、ADP、胰岛素抵抗指数稳态模型评估法(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)无明显差异($P > 0.05$)。相关性分析结果表明:LEP 与空腹血糖存在明显负相关性($R = -0.51, P = 0.02$),与 HOMA-IR 存在明显正相关性($R = 0.7, P = 0.003$)。BMI、年龄、ADP 等与空腹血糖、HOMA-IR 均没有显著相关性。**结论:**(1)产后血糖恢复正常组的空腹血糖明显低于血糖未恢复组,而 LEP 水平明显高于血糖未恢复组。(2)LEP 水平与空腹血糖水平明显负相关,与 HOMA-IR 存在明显正相关,LEP 在 GDM 产后空腹血糖恢复中发挥的作用可能通过对 HOMA-IR 的影响来实现,提高 GDM 患者产后血清中 LEP 水平,将来可能可以作为 GDM 产后干预血糖恢复的切入点。(3)组间 OGTT 结果:1、2、3 h 血糖值无明显差异,ADP 与空腹血糖、HOMA-IR 无显著相关性。(4)有 DM 家族史,孕期确诊时间早均是 GDM 产后发生糖代谢紊乱的危险因素。

【关键词】妊娠期糖尿病;产后;糖代谢;瘦素;脂联素

【中国图书分类法分类号】R714.256

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-06-25

作者介绍:卫梦南, Email: 651996181@qq.com,

研究方向:围产期疾病。

通信作者:刘建, Email: liu6898@sina.com。

显提高对肿瘤的疗效,此方法可作为中晚期肝癌的综合治疗的首选方案之一。

参 考 文 献

- [1] 陈建国, 宋新民. 中国肝癌发病水平的估算及分析[J]. 中国肿瘤, 2005, 14(1): 28-31.
- [2] 崔林, 张志胜, 余扬群, 等. 肝动脉和门静脉双重化疗栓塞治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9(4): 404-405.
- [3] Cui L, Zhang Z S, Yu Y Q, et al. Clinical observation of co-treatment with TACE and PVE for primary liver cancer[J]. Chinese Clinical Oncology, 2004, 9(4): 404-405.
- [4] Seeff L B, Hoofnagle J H. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in areas of low hepatitis B and hepatitis C endemicity[J]. Oncogene, 2006, 25(27): 3771-3777.
- [5] Wu F, Wang Z B, Chen W B, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview[J]. Ultrason Sonochem, 2004, 11(3-4): 149-154.
- [6] Uchida T, Ohkusa H, Yamashita H, et al. Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the sonablate device in the treatment of localized prostate cancer[J]. Int J Urol, 2006, 13(3): 228-233.
- [7] 许永华. 磁共振导航高强度聚焦超声的临床应用及进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2011, 8(4): 341-343.
- [8] Xu Y H. Clinical application and progresses of MR-guided high intensity focused ultrasound[J]. Chinese Journal of Interventional Imaging and Therapy, 2011, 8(4): 341-343.
- [9] Kennedy J E, ter Haar G R, Wu F, et al. Contrast-enhanced ultrasound assessment of tissue response to high-intensity focused ultrasound[J]. Ultrasound Med Biol, 2004, 30(6): 851-854.

(责任编辑: 关蕴良)

Related factors of postpartum glucose metabolism in gestational diabetes

WEI Mengnan, LIU Jian, WU Yanli, RAO Mingli, WANG Yiqing

(Department of Obstetrics, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

[Abstract] **Objective:** To analyze the results of the 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) in gestational diabetes mellitus (GDM) at 6 weeks after delivering and to investigate the relationships between the results of OGTT and adiponectin, pregnancy related index. **Methods:** Clinical data of 36 women with GDM in our hospital from 2011 April to 2011 November were collected and retrospectively analyzed. According to the results of 75 g OGTT at 6 weeks after delivering, the patients were reclassified into two groups: normal group (I group) and abnormal group (II group). Levels of leptin, adiponectin and fasting insulin were detected and pregnancy related index and 6 weeks postpartum glucose metabolism were analyzed. **Results:** According to the results of pregnancy related index, incidence of family diabetes history was lower in I group than in II group ($P < 0.05$) and the mean GDM diagnosing time was significantly later in I group than in II group ($P < 0.05$). There was no significant difference in pregnant age, pregnant BMI, fasting blood glucose level when making definite diagnosis between two groups ($P > 0.05$). Based on the clinical indicators, level of postpartum fasting blood glucose was much lower in I group than in II group ($P < 0.05$) and the mean leptin concentration was significantly higher in I group than in II group ($P < 0.05$). There was no significant difference in age, BMI, fasting insulin level, adiponectin and homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) between two groups ($P > 0.05$). Multiple Logistic regression model showed that the leptin concentration was negatively correlated with fasting blood glucose ($R = -0.51, P = 0.02$) and was positively correlated with HOMA-IR ($R = 0.7, P = 0.003$). There was no significant correlation between BMI, age, adiponectin and fasting blood glucose, HOMA-IR. **Conclusions:** (1) Fasting blood glucose is much lower in I group than in II group while leptin concentration is significantly higher in I group than in II group. (2) Leptin concentration is negatively correlated with fasting blood glucose but is positively correlated with HOMA-IR. Leptin could act on GDM through the varying of HOMA-IR and increased postpartum leptin level can be a new target in recovery of GDM in the future. (3) There was no significant correlation between adiponectin and BMI, fasting blood glucose. (4) Diagnosing time of GDM and family history of diabetes mellitus are the risk factors that trigger postpartum abnormal blood glucose of GDM patients.

[Key words] gestational diabetes; postpartum; glucose metabolism; leptin; adiponectin

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指在妊娠期首次发生或发现不同程度的糖耐量异常, 是妊娠期常见严重危害母婴健康的并发症之一。随着脂肪因子的相继发现, 研究认为引起 GDM 的胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 发生的主要原因可能是脂肪因子的异常分泌^[1-4]。

瘦素 (leptin, LEP) 是第 1 个被确定的脂肪因子, 最初被界定为一种抗肥胖激素, 其在能量过剩条件下通过下丘脑机制调节食物摄入。文献^[4-5]报道, GDM 病人孕期 LEP 水平与正常孕妇相比升高。高 LEP 水平可能通过影响胰岛素受体和受体后信号转导、抑制胰岛素对葡萄糖的摄取作用或降低胰岛素的敏感性, 使胰岛素不能发挥正常的生理作用, 因而胰岛素代偿性分泌增加; 反之, 高胰岛素血症又能刺激机体分泌 LEP 增加, 互相促进, 形成恶性循环, 进一步加重 IR^[6]。

脂联素 (adiponectin, ADP) 是脂肪组织分泌的含有 224 个氨基酸的多肽, 其基因结构编码在人类位于染色体 3q27。研究显示从孕早期开始, 随妊娠进展, 正常孕妇和 GDM 孕妇血清 ADP 水平均呈进

行性下降, GDM 孕妇下降更为明显, 两者有显著性差异。而血清总 ADP 水平的下降与胰岛素敏感性下降、胰腺 β 细胞功能下降有关。

本研究旨在针对 GDM 患者产后脂肪因子浓度改变做进一步研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 4-11 月, 在我院产科孕 24~28 周确诊的 GDM 病人并于产后 6 周复查 75 g 葡萄糖耐量实验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 的单胎产妇 36 例。根据产后 OGTT 结果分为血糖恢复正常组 (I 组), 24 例, 平均年龄 (30.9 ± 2.5) 岁; 血糖仍未恢复正常组即异常组 (II 组), 12 例, 平均年龄 (30.8 ± 3.2) 岁。

1.2 入组标准

20~40 岁, 无吸烟史, 未予药物治疗。

1.3 GDM 的诊断

参照乐杰主编的妇产科学第 7 版为标准: ① 2 次或 2 次以上空腹血糖 ≥ 5.8 mmol/L; ② 妊娠 24~28 周进行 50 g 葡萄糖筛查 ≥ 7.8 mmol/L, 再行 OGTT, 其中有 2 项或 2 项以上达

到或超过正常值(空腹 5.6 mmol/L, 1 h 10.3 mmol/L, 2 h 8.6 mmol/L, 3 h 6.7 mmol/L); ③50 g 葡萄糖筛查 ≥ 11.2 mmol/L, 空腹 ≥ 5.8 mmol/L。

1.4 排除标准

排除以下情况, 多胎妊娠、妊娠期高血压疾病, 甲状腺功能异常(甲亢及甲减)。妊娠 20 周前确诊糖尿病(diabetes mellitus, DM), 肾脏、肝脏疾病, 其他内分泌性疾病及慢性病。

1.5 产后 6 周按 WHO 对 DM 的诊断标准^[7]

空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和(或)口服葡萄糖后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或有 DM 症状、非空腹(随意)血糖 11.1 mmol/L, 诊断为 DM; 空腹血糖正常, 2 h 血糖在 7.8~11.1 mmol/L 之间为糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT); 空腹血糖正常, 2 h 血糖 < 7.8 mmol/L 为正常。

1.6 材料收集及标本测定

于 2011 年 10~12 月电话预约产后 6~8 周的 36 名妊娠期 DM 产妇在我院门诊复查, 空腹行 75 g OGTT 试验及血常规检查, 并留取当天的空腹血样本保存于 -80°C 冰箱, 用于检测 LEP、ADP 和胰岛素; 复查当天检测产妇的身高、体重, 用来计算体质指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/身高(m)²; 记录产妇孕期相关指标, 包括确诊时的年龄、孕周、空腹血糖, 孕期体重(生产时体重), DM 家族史情况(3 代直系亲属中有 ≥ 1 个 DM 人, 即为阳性)。

胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)=空腹血糖 $\times$ 空腹胰岛素/22.5; 测定血糖采用葡萄糖氧化酶法, 测定 LEP、ADP 及胰岛素采用 ELISA 法。

1.7 统计分析

使用 SPSS 16.0 统计软件进行相应统计分析。计量资料结果用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 实验设计为随机设计两独立样本组间均数比较, 计量资料满足正态分布, 方差齐性, 采用 t 检验, 相关分析采用直线相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧), 以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

产后糖耐量恢复正常者 24 名(I 组)占 67%, 存在糖代

谢异常者 12 名(II 组)占 33%, 其中 IGT 6 例, DM 6 例, 各占 16.5%。

2.2 对比分析 I 组和 II 组资料

I、II 组间行 t 检验证实: I 组孕周数明显晚于 II 组, DM 家族史阳性概率明显低于 II 组($P < 0.05$) (表 1)。

空腹血糖 I 组明显低于 II 组($P < 0.05$); LEP 水平 I 组明显高于 II 组($P < 0.05$) (表 2), 有统计学意义。两组间怀孕年龄、年龄、孕期体重、确诊时空腹血糖、BMI、空腹胰岛素、HOMA-IR 及 ADP 无明显差异($P > 0.05$)。

2.3 相关分析

LEP 与空腹血糖间存在显著负相关($R = -0.51$, $P = 0.02$) (图 1), LEP 与 HOMA-IR 之间存在显著正相关性($R = 0.73$, $P = 0.001$) (图 2)。

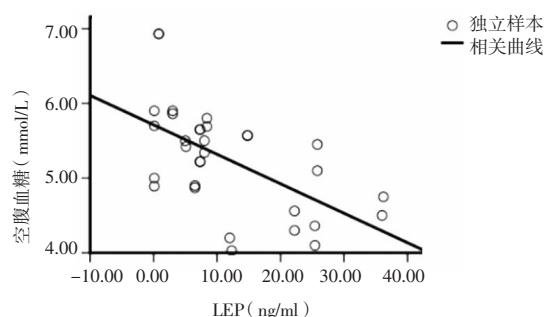


图 1 LEP 与空腹血糖相关曲线

Fig.1 Related curve of LEP and fasting blood glucose

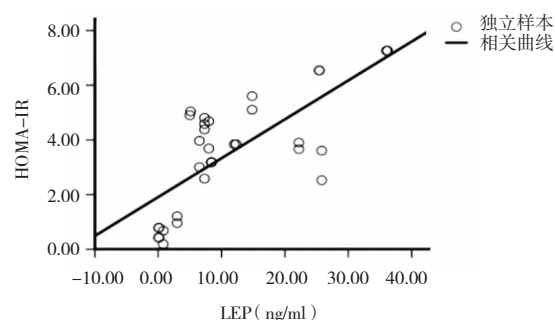


图 2 LEP 与 HOMA-IR 相关曲线

Fig.2 Related curve of LEP and HOMA-IR

表 1 2 组受试者孕期相关因素比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of pregnancy related factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	确诊时间 (周)	空腹血糖 (mmol/L)	孕期体重 (kg)	家族史 (n)
I 组	30.9 $\pm$ 2.5	28.30 $\pm$ 4.79	6.91 $\pm$ 1.56	76.1 $\pm$ 10.2	4
II 组	30.8 $\pm$ 3.2	24.69 $\pm$ 5.84 ^a	7.37 $\pm$ 1.60	77.1 $\pm$ 12.2	9 ^a

注: a, 与 I 比较, $P < 0.05$

表 2 2 组受试者临床检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of clinical indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	胰岛素 (mu/L)	HOMA-IR	LEP (ng/ml)	空腹血糖 (mmol/L)	ADP ($\mu\text{g/ml}$)
I 组	16.75 $\pm$ 10.67	3.58 $\pm$ 2.09	15.22 $\pm$ 11.45	5.01 $\pm$ 0.56	6.28 $\pm$ 5.86
II 组	11.34 $\pm$ 9.74	2.74 $\pm$ 2.33	5.18 $\pm$ 5.42 ^a	5.78 $\pm$ 0.60 ^a	10.40 $\pm$ 6.19

注: a, 与 I 组比较, $P < 0.05$

3 讨论

本次试验中,产后随访的 GDM 患者共 36 例,产后 42 d 糖代谢异常的发生率为 33.3%,IGT 和 DM 各占一半,本研究报道的 GDM 产后糖代谢异常发生概率与 Greenberg 等^[8]的研究结果大致相同,但 DM 的发生概率相对比较偏低,可能与本试验研究中对被追踪对象进行生活指导,饮食指导比较频繁,无形中增多了对被研究对象的干预有关,也可能是由于被研究人群的种族地域差异,试验方法,以及所采用的 T2DM 诊断标准不同有一定关联。另外,本次试验结果也再次证明,GDM 患者产后随访血糖代谢状况十分必要,应提高认识,逐步将 GDM 患者产后随访 OGTT 检测作为产科门诊的常规检查项目之一,为早期发现、早期干预尽量减少 T2DM 发生率。

以往关于 GDM 患者产后血糖代谢的相关研究认为高龄,受教育水平低,肥胖,不良孕产史,DM 家族史,孕期血糖控制不佳甚至需用胰岛素控制,GDM 出现时间早,诊断时空腹血糖水平高,高糖化血红蛋白水平,OGTT 4 h 血糖结果异常等均是影响产后血糖恢复的危险因素^[9],本研究结果支持 DM 家族史、GDM 出现时间早是影响产后血糖恢复的高危因素的结论。因此对于伴有 DM 家族史,GDM 出现时间早的 GDM 患者产后应加强血糖管理,以减少产后 DM 的发生概率。

GDM 患者产后 6 周血糖恢复正常组和血糖异常组的 ADP 水平不存在明显差别。ADP 与 BMI 值、空腹血糖、胰岛素、HOMA-IR 水平均无明显相关性,此次结果与有些国外的结果不同,但与 Saucedo 等^[10]的研究结果相同,都未发现 GDM 产后 ADP 水平与 HOMA-IR,空腹血糖等指标间具有显著相关性。所以针对 GDM 产后血清中 ADP 水平与血糖代谢,胰岛素敏感性的相关研究亟待进一步研究,以进一步明确 ADP 在 GDM 中发挥的作用于 T2DM,单纯肥胖病 ADP 发挥作用间的区别。

LEP——肥胖基因的产物是第 1 个被确定的脂肪细胞分泌的因子,最初被界定为一种抗肥胖激素,其在能量过剩条件下通过下丘脑机制调节食物摄入。试验结果显示 GDM 患者产后 6 周母体血清中 LEP 的浓度与 HOMA-IR 明显正相关,分析可能是恢复正常组相对较高的胰岛素水平导致了 LEP 水

平的提高,很多关于肥胖与非肥胖人群的研究证实了 LEP 与胰岛素之间存在正相关的报道。从试验角度讲,增高的胰岛素水平可能刺激了脂肪细胞分泌 LEP 的增加,反过来,LEP 水平的升高可能又导致了胰岛素抵抗的加重^[11]。试验结果显示 GDM 患者产后 6 周母体血清中 LEP 的浓度与空腹血糖呈明显负相关关系,分析 LEP 对 GDM 产后 6 周空腹血糖恢复的影响可能是通过改变 IR 指数来实现的,提高 GDM 患者产后血清中 LEP 水平,将来可能作为干预 GDM 产后血糖恢复的全新切入点。

参 考 文 献

- [1] Zavalza-Gomez A B, Anaya-Prado R, Rincon-Sanchez A R, et al. Adipokines and insulin resistance during pregnancy[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2008, 80(1): 8-15.
- [2] Kirwan J P, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, et al. TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy[J]. Diabetes, 2002, 51(7): 2207-2213.
- [3] Williams M A, Qiu C F, Muy-Rivera M, et al. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(5): 2306-2311.
- [4] Klein K, Bancher-Todesca D, Leipold H, et al. Retinol-binding protein 4 in patients with gestational diabetes mellitus[J]. J Womens Health (Larchmt), 2010, 19(3): 517-521.
- [5] Lewandowski K C, Stojanovic N, Bienkiewicz M, et al. Elevated concentrations of retinol-binding protein-4(RBP-4) in gestational diabetes mellitus: negative correlation with soluble vascular cell adhesion molecule-1(sVCAM-1)[J]. Gynecol Endocrinol, 2008, 24(6): 300-305.
- [6] Szanto I, Kahn C R. Selective interaction between leptin and insulin signal pathway in a hepatic cell line[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(5): 2355-2360.
- [7] American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2000, 23(s1): 577.
- [8] Greenberg L R, Moore T R, Murphy H. Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance[J]. Obstet Gynecol, 1995, 86(1): 97-101.
- [9] Kopp W. Role of High-insulin genic nutrition in the etiology of gestational diabetes mellitus[J]. Med Hypotheses, 2005, 64(1): 101-103.
- [10] Saucedo R, Zarate A, Basurto L, et al. Relationship between circulating adipokines and insulin resistance during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes[J]. Arch Med Res, 2011, 42(4): 318-323.
- [11] Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C. Insulin sensitivity in late gestation and early postpartum period: the role of circulating maternal adipokines[J]. Gynecol Endocrinol, 2011, 27(9): 725-731.

(责任编辑:关蕴良)