

妊娠糖尿病患者血脂水平与胰岛素抵抗相关性分析

夏莉, 胡红琳, 王长江, 王岩, 章诗琪

摘要 目的 观察妊娠糖尿病(GDM)患者与正常妊娠妇女血脂水平差异,探讨其与胰岛素抵抗的关系。方法 选取妊娠24~32周孕妇94例,根据口服葡萄糖耐量试验(OGTT)结果分为GDM组和正常糖耐量(NGT)组,测量两组孕妇身高、体重并计算体重指数(BMI),测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TCH)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、OGTT各点(0、60、120 min)血糖、空腹胰岛素(FINS)及C肽,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),比较两组间上述指标。结果 ① GDM组OGTT各点(0、60、120 min)血糖、FINS、C肽、HOMA-IR较NGT组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与NGT组相比,GDM组TCH、TG水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间LDL-C及HDL-C水平差异无统计学意义。② TG与OGTT各点血糖、HOMA-IR呈正相关性,与年龄、孕前BMI及增加BMI无明显相关性;TCH与OGTT各点血糖、年龄、孕前及增加BMI、HOMA-IR均无明显相关性。③ 多元逐步回归分析显示,TG为HOMA-IR独立影响因素。结论 GDM患者血脂代谢异常及胰岛素抵抗较正常妊娠妇女显著,高TG血症可能参与GDM的发生、发展。

关键词 妊娠糖尿病;血脂;胰岛素抵抗

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)05-0749-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.05.028

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)指妊娠期间首次发生或发现的糖耐量减低或糖尿病,是妊娠期间最常见的并发症之一,易导致巨大儿、羊水过多、自然流产、胎儿畸形、新生儿低血糖、胎儿呼吸窘迫等围产期不良结局,严重影响母婴健康,在各国报道的患病率为1%~14%^[1]。随着生活水平的提高,近年来GDM发病率呈逐渐上升趋势。研究^[2]表明,胰岛素抵抗是GDM发病的主要原因。2型糖尿病患者可出现一定程度脂代谢紊

乱且与胰岛素抵抗相关,但目前关于脂代谢紊乱及其与胰岛素抵抗的关系在GDM中研究甚少。该研究旨在通过观察GDM患者脂代谢紊乱的特点及与胰岛素抵抗之间的关系,探讨血脂紊乱在GDM发病中的作用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取2014年7月~2015年5月在安徽医科大学第一附属医院内分泌实验室首次行75 g口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance, OGTT)的妊娠24~32周孕妇94例。根据OGTT结果将其分为GDM组49例,正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)组45例。GDM诊断标准参照2012年美国糖尿病学会制定的标准:空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 5.1 mmol/L, 1 h血糖(postprandial 1 hour blood glucose, 1 hPG) ≥ 10.0 mmol/L, 2 hPG ≥ 8.5 mmol/L,符合3项中任何1项即可诊断为GDM。所有研究对象排除孕前糖耐量异常、脂代谢紊乱、高血压、多囊卵巢综合征、甲状腺等内分泌疾病及孕期心脏、肝肾等脏器疾病。本研究通过医院伦理委员会批准,所有研究对象签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料的收集 询问糖尿病家族史、妊娠生育史,记录年龄、胎产次、孕周、孕前体重(kg),测量目前身高(m)、体重(kg),计算孕前体重指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高²(m²),以及现有BMI,增加BMI = 现有BMI-孕前BMI。

1.2.2 生化指标的采集和测定 所有受试者隔夜禁食8~10 h后行75 g OGTT,采集空腹及服葡萄糖后1、2 h的肘静脉血各2 ml,使用EKF Biosen C-line血糖分析仪采用氧化电极法测各点血糖,化学发光法检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)及C肽,根据FPG和FINS值计算稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) = FINS(mU/L) × FPG(mmol/L) / 22.5。利用全自动生化分析仪检测总胆固醇(total

2017-03-01 接收

基金项目:安徽省教育厅自然科学重点项目(编号: KJ2013Z1260);
中华医学会临床医学科研专项基金(编号: 13040420427)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院内分泌科,合肥 230022

作者简介:夏莉,女,博士研究生,主治医师;

胡红琳,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: hhl1994@sina.com

cholesterol ,TCH)、三酰甘油(triglyceride ,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol ,HDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol ,VLDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol ,LDH-C)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较用 *t* 检验;一个因变量与单个自变量之间关系用 Pearson 相关性分析;一个因变量与多个自变量之间的关系用多元逐步线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDM 组与 NGT 组间临床资料的比较 GDM 组与 NGT 组相比,年龄、胎产次、孕周、孕前 BMI、孕期增加 BMI 相比差异无统计学意义。GDM 组 FPG、1 hPG、2 hPG、空腹 C 肽、FINS、HOMA-IR 均明显高于 NGT 组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 GDM 组与 NGT 组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	GDM 组 (n=49)	NGT 组 (n=45)	t 值	P 值
年龄(岁)	30.48 ± 3.85	28.33 ± 4.52	1.918	0.058
孕周(周)	28.12 ± 2.46	28.14 ± 2.34	-0.394	0.694
孕前 BMI(kg/m ²)	23.07 ± 3.15	22.34 ± 2.46	1.317	0.191
增加 BMI(kg/m ²)	4.11 ± 1.52	4.37 ± 1.75	-0.727	0.469
FPG(mmol/L)	5.53 ± 0.64	4.72 ± 0.25	8.383	<0.000 1
1 hPG(mmol/L)	10.14 ± 2.38	7.38 ± 1.46	6.885	<0.000 1
2 hPG(mmol/L)	8.86 ± 2.45	6.46 ± 0.89	6.297	<0.000 1
FINS(mIU/L)	16.39 ± 7.34	11.85 ± 4.40	3.690	<0.01
HOMA-IR	4.09 ± 2.03	2.50 ± 0.89	5.081	<0.000 1
空腹 C 肽(ng/ml)	1.98 ± 0.71	1.52 ± 0.52	4.779	<0.000 1
TG(mmol/L)	2.88 ± 1.47	2.15 ± 0.84	2.778	0.007
TCH(mmol/L)	5.60 ± 1.10	5.10 ± 1.18	2.223	0.028
LDL-C(mmol/L)	2.99 ± 0.86	2.73 ± 0.98	1.411	0.161
HDL-C(mmol/L)	1.62 ± 0.48	1.55 ± 0.34	0.798	0.427

2.2 GDM 组与 NGT 组间血脂水平的比较 与 NGT 组相比,GDM 组 TG、TCH 均高于 NGT 组($P < 0.05$),两组间 LDL-C、HDL-C 差异无统计学意义。见表 1。

2.3 GDM 组血脂与其他临床指标的相关性分析

Pearson 相关性分析显示,TG 与 FPG、1 hPG、2 hPG、HOMA-IR 呈正相关性($P < 0.05$),见表 2,与年龄、孕周、孕前及孕期增加 BMI 无显著相关性。TCH 与年龄、胎产次、孕周、孕前及孕期增加 BMI、FPG、1 hPG、2 hPG、HOMA-IR 均无相关性。

表 2 GDM 组血 TG 水平与临床指标的相关性分析

指标	r 值	P 值
FPG	0.569	<0.000 1
1 hPG	0.373	<0.010 0
2 hPG	0.500	<0.010 0
HOMA-IR	0.395	<0.010 0

2.4 多元逐步回归分析 以 HOMA-IR 为因变量,年龄、胎产次、孕周、孕期增加 BMI、TCH、LDL-C、HDL-C、TG 为自变量,对 GDM 组进行多元逐步回归分析,HOMA-IR 与 TG 呈独立正相关性($\beta = 0.542$, $P = 0.005$)。二项分类因变量 Logistic 回归分析显示,TG 水平与 GDM 密切相关($OR = 1.963$, 95% $CI: 1.201 \sim 3.208$, $P < 0.01$) 是 GDM 的危险因素。

3 讨论

GDM 发病机制目前尚不明确,较为一致的观点是在遗传背景下存在胰岛素抵抗及胰岛素分泌功能相对不足,以胰岛素抵抗为主,与 2 型糖尿病的发病基础类似。既往有研究^[3-4]表明,GDM 患者胰岛素抵抗较糖代谢正常组更为明显,而且随着孕周增加及血糖升高,胰岛素抵抗进一步加重。本研究结果也显示,较 NGT 组相比,GDM 患者 OGTT 各点血糖、FINS、HOMA-IR 均显著升高,提示 GDM 患者存在更严重胰岛素抵抗及高胰岛素血症。

正常妊娠时由于母体脂肪摄入增加,肠道对脂质吸收能力增强,体内雌、孕激素、泌乳素、生长激素等激素水平的变化以及为满足胎儿生长发育需要,孕妇体内物质代谢包括糖脂代谢均会发生相应变化。有研究^[5-6]表明正常妊娠后,随着孕周的增加,TG、TCH、LDL、载脂蛋白水平均会逐渐生理性升高,其中 TG 水平升高更为明显。但是当血浆中血脂水平超过一定程度,可出现一系列妊娠合并症。既往研究^[7]表明,妊娠期脂代谢紊乱可能与母体胰岛素抵抗、GDM、妊娠高血压、胎盘功能不良以及新生儿体重异常等有关。Enquobahrie et al^[8]研究发现,孕早期血清 TG 浓度 >137 g/L 的患者罹患 GDM 的危险性是 TG <96 g/L 的 3.5 倍,孕妇 TG 浓度与 GDM 的发生呈正相关性。

研究^[9-10]表明,GDM 患者血脂紊乱更为明显,且以 TG 升高为主。本研究显示,GDM 患者 TG 及 TCH 水平明显高于 NGT 组。Pearson 相关分析显示,TG 与 OGTT 0 min、1 h 及 2 hPG、HOMA-IR 呈正相关性,这与以往研究^[11-12]报道一致。这表明糖代谢异常及胰岛素抵抗可明显影响血清 TG 水平。朱

海燕等^[4]研究报道,GDM患者TG水平不仅较正常组明显升高,而且随着糖代谢异常程度加重而进一步升高,其它研究^[13-14]也得到一致结论。提示脂代谢紊乱与GDM可能是相辅相成的关系,高血糖水平可以导致TG降解受阻,此外,高TG水平会导致糖代谢紊乱加重,形成恶性循环。多元逐步回归分析显示,HOMA-IR与TG水平呈独立正相关性,提示胰岛素抵抗程度与TG水平有密切关系。与正常妊娠相比,一方面孕期GDM患者高胰岛素血症可以抑制脂肪内脂肪细胞限速酶,使脂肪动员增加,TG合成增多;另一方面,GDM患者存在胰岛素抵抗及胰岛素分泌相对不足,胰高血糖素增加,减少脂肪合成增加脂肪分解,血液中游离脂肪酸含量增加,从而导致脂代谢紊乱。高TG在肝脏、肌肉等胰岛素作用的靶器官过度沉积抑制胰岛素输送和外周葡萄糖利用,从而促进胰岛素抵抗^[15]。因此,脂代谢紊乱可能是胰岛素抵抗的致病因素,也可能是胰岛素抵抗的结果。

研究^[16]显示,血清TG水平升高是GDM患者独立于年龄和体重指数的危险因子。本研究二项Logistic回归分析表明,血清TG水平与GDM密切相关,是GDM的危险因素,说明TG可能参与了GDM的发生和发展,在GDM的发病机制中发挥一定的作用。

综上所述,GDM患者存在明显的IR及脂代谢紊乱,高TG水平与胰岛素抵抗之间存在一定相关性,且血清TG水平升高是GDM的危险因素,提示高TG在GDM发病机制中发挥一定的作用。GDM患者不仅要关注血糖控制,同时也要加强血脂监测,普通孕妇也要早期进行血脂监测,尽早改善脂代谢紊乱,对降低IR以及预防GDM有一定意义。

参考文献

- [1] Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Vassigh A R, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes in Iranian women[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2007, 46(3): 236-41.
[2] 刘丽华,于桂梅,石芳鑫,等. 胰岛素抵抗在妊娠期糖尿病发

- 病机制中的作用[J]. 中国妇幼保健, 2005, 20(11): 1375-7.
[3] 王蕴慧,吴惠华,李焱,等. 妊娠期糖代谢异常与血糖正常孕妇胰岛素抵抗及胰岛B细胞功能的比较[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(3): 190-5.
[4] 朱海燕,姜桂英,吴庆庆,等. 不同程度妊娠期糖尿病患者糖代谢异常与脂代谢紊乱关系的研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013, 14(5): 413-6.
[5] 赵右更,唐火明,费新娣,等. 正常妊娠妇女和妊娠期糖尿病患者血脂代谢的临床观察[J]. 中华妇产科杂志, 2000, 35(6): 365-6.
[6] Mankuta D, Elami-Suzin M, Elhayani A, et al. Lipid profile in consecutive pregnancies[J]. Lipids Health Dis, 2010, 9: 58.
[7] Emet T, Ustüner I, Güven S G, et al. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 288(1): 49-55.
[8] Enquobahrie D A, Williams M A, Qiu C, et al. Early pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2005, 70(2): 134-42.
[9] 崔云静,张申华,杨艳华,等. 妊娠期糖尿病患者晚孕期血脂水平与新生儿出生体重的相关性研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2015, 16(3): 252-3.
[10] 冷俊宏. 妊娠期糖尿病脂代谢研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(4): 486-8.
[11] Sánchez-Vera I, Bonet B, Viana M, et al. Changes in plasma lipids and increased low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in pregnancies complicated by gestational diabetes: consequences of obesity[J]. Metabolism, 2007, 56(11): 1527-33.
[12] 李广琦,杜建新,周玲,等. 妊娠早期糖脂代谢对妊娠糖尿病发病及不良妊娠结局的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(6): 345-50.
[13] 王纯,牛秀敏,韩姣,等. 妊娠期糖尿病患者晚期血脂水平与围产结局[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(25): 3875-7.
[14] 匡德凤,华绍芳,韩玉环,等. 妊娠期糖尿病患者脂代谢异常对新生儿出生体质量的影响[J]. 天津医药, 2012, 40(11): 1128-30.
[15] Ambegaonkar B, Chirovsky D, Wu W, et al. The effects of isolated versus multiple lipid disorders on resource utilization among metabolic syndrome patients with lipid abnormalities despite lipid-modifying treatment[J]. Cardiology, 2010, 117(2): 96-104.
[16] Winzer C, Wagner O, Festa A, et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2011, 27(3): 1721-7.

Correlative analysis of blood lipid level and insulin resistance in gestational diabetes mellitus patients

Xia Li, Hu Honglin, Wang Changjiang, et al

(Dept of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To compare the serum lipid levels between gestational diabetes mellitus (GDM) patients and

抵抗素、miRNA-26b 在婴幼儿毛细支气管炎中的表达

许长娣, 周 瑶, 张佳敏, 赵德育, 刘 峰

摘要 目的 探讨婴幼儿毛细支气管炎中 miRNA-26b、抵抗素的变化。方法 收集毛细支气管炎患儿的血液,以正常儿童为对照,通过酶联免疫吸附(ELISA)法测定血清中白介素(IL)-8、抵抗素浓度,并利用实时定量 PCR 技术测定血液淋巴细胞中 miRNA-26b、抵抗素 mRNA 表达,利用 miRNA-26b mimics 干预人肺上皮细胞 A549,通过实时定量 PCR 技术测定 miRNA-26b、抵抗素 mRNA 及细胞上清液中 IL-8 蛋白浓度变化。结果 毛细支气管炎患儿外周血清中 IL-8、抵抗素浓度均升高,血液淋巴细胞中 miRNA-26b、抵抗素 mRNA 表达增加;经过干预的 A549 细胞 miRNA-26b、抵抗素 mRNA 及细胞上清液中 IL-8 蛋白浓度均有增加。结论 miRNA-26b、抵抗素在毛细支气管炎患儿血液淋巴细胞中存在差异表达,而这可能参与了炎症反应的发生。

关键词 抵抗素; microRNA; 人肺上皮细胞; IL-8; 呼吸道合胞病毒

中图分类号 R 562.2+1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)05-0752-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.05.029

2017-01-20 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81200012)

作者单位: 南京医科大学附属儿童医院呼吸科, 南京 210008

作者简介: 许长娣, 女, 硕士研究生;

刘 峰, 男, 副主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: axslu@163.com

毛细支气管炎是婴幼儿时期以喘息为主要临床表现的下呼吸道感染性疾病,是导致婴幼儿住院的常见原因,可有不同的病原体引起,其中最常见的是呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)。目前毛细支气管炎发生发展机制仍不十分明确,因此有必要进行进一步探究。miRNA 是一类单链小分子 RNA,是在基因的转录翻译中起到转录后调节作用的非编码 RNA。此外,近来研究^[1]显示抵抗素与炎症反应可能存在相关性。在反复的过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺病等呼吸道疾病患者血清中浓度都有所上升^[2-3],但在婴幼儿毛细支气管炎病患中的变化报道较少。该研究对比呼吸道合胞病毒感染毛细支气管炎患儿外周血中抵抗素、miRNA-26b 以及炎症因子的表达差异,并通过以 miRNA26b mimics 干预人肺上皮细胞,观察抵抗素、炎症因子的表达差异。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2015 年 10 月~2016 年 4 月,在南京医科大学附属儿童医院呼吸科病房住院并确诊的 16 例毛细支气管炎患儿为疾病组,其中男 8 例,女 8 例,年龄 2~15(8.9±2.6)个月,所有病例

normal pregnant women and to investigate the correlation between lipid level and insulin resistance(IR) in GDM patients. **Methods** A 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) was performed among 94 pregnant women between 24 to 32 gestational weeks. According to OGTT, the pregnant women were divided into GDM group and normal glucose tolerance (NGT) group. Subsequently, height and body weight were measured and body mass index was calculated. Triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glucose, fasting insulin, C-peptide were also measured later on. HOMA-insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated finally. **Results** ① Glucose level at every OGTT time point (0, 60, 120 min) glucose, fasting insulin(FINS), fasting C-peptide and HOMA-IR were significantly increased in GDM group compared with NGT group. TCH and TG were also significantly elevated in GDM group. However, LDL-C nor HDL-C had significant difference between GDM and NGT group. ② TG was positively correlated with glucose and HOMA-IR, but had no significant correlation with age, BMI before pregnancy and the increased BMI during pregnancy. ③ Stepwise multiple regression analysis showed that TG was the independent risk factor of serum HOMA-IR level. **Conclusion** Lipid metabolism disorders and insulin resistance are more severe in GDM group as compared to normal pregnant women. Furthermore, increased TG contribute to the onset and development of GDM.

Key words gestational diabetes mellitus; serum lipid; insulin resistance