

论著·临床研究

妊娠期糖尿病孕妇血脂与血糖状态及胰岛素抵抗的相关性分析

叶华莹^{1,2}, 李华萍²

1. 苏州大学附属第三医院妇产科, 常州 213003; 2. 上海交通大学附属第六人民医院妇产科, 上海 200233

[摘要] 目的·探讨妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)孕妇血脂与GDM病情及胰岛素抵抗的相关性; 分析孕期血脂对妊娠结局的影响。**方法**·选取2012年1月—2017年4月在上海市第六人民医院产检的GDM孕妇922例, 孕中期[(14.7±2.8)周]进行血脂检查, 在妊娠24~28周行口服75 g葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)及胰岛功能检查。根据孕中期空腹三酰甘油(triacylglycerol, TAG)水平, 分成3组: T1组(TAG≤1.3 mmol/L, n=310), T2组(1.3<TAG<1.8 mmol/L, n=304), T3组(TAG≥1.8 mmol/L, n=308)。比较孕中期TAG与血糖状态的关系: 采用多重线性回归分析胰岛素抵抗的相关因素; 多因素Logistic回归分析分娩巨大儿的危险因素。**结果**·①与T1组、T2组比较, T3组的年龄、孕前BMI增加(均P<0.05)。T3组3项血糖异常率高于1项血糖异常率(31.2% vs 21.4%, P=0.006); T3组的胰岛素使用率(16.6%)明显高于T1组、T2组(8.1%, P=0.001; 9.5%, P=0.010); 胰岛素治疗的GDM孕妇孕中期TAG水平高于非胰岛素治疗的GDM孕妇[(2.14±1.25) mmol/L vs (1.68±0.81) mmol/L, P=0.000]。受试者工作特征(ROC)曲线分析证实, 在GDM患者中, TAG>1.79 mmol/L可作为预测孕晚期GDM病情的血清学指标(P=0.001)。②T3组与T1组、T2组比较, 空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及修正的胰岛β细胞功能指数(MBCI)明显升高, 总体胰岛素敏感性指数(WBSIS)降低(均P<0.05); 多因素线性回归分析显示, 孕前BMI及孕中期TAG与HOMA-IR独立相关(β=0.213, β=0.224, 均P=0.000); 孕前BMI与MBCI独立相关(β=0.811, P=0.000)。③T3组的剖宫产率及巨大儿发生率均高于T1组(均P<0.05); 校正年龄及孕前BMI, 孕中期血脂不增加分娩巨大儿风险, 孕晚期TAG>4.19 mmol/L、孕中期至孕晚期TAG水平增加>2.38 mmol/L是分娩巨大儿的高危因素(均P=0.001)。**结论**·孕中期TAG升高(TAG>1.79 mmol/L)是胰岛素抵抗的独立相关因素, 可作为预测GDM患者病情的一项参考指标; 孕中晚期TAG水平增加>2.38 mmol/L及孕晚期TAG高(TAG>4.19 mmol/L)是分娩巨大儿的危险因素。

[关键词] 妊娠期糖尿病; 脂代谢; 胰岛素抵抗; 巨大儿

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.07.014 **[中图分类号]** R714.256 **[文献标志码]** A

Correlation analysis of plasma lipid with glucose status and insulin resistance in pregnant women with gestational diabetes mellitus

YE Hua-ying^{1,2}, LI Hua-ping²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Third Affiliated Hospital, Soochow University, Changzhou 213003, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the correlation of plasma lipid with gestational diabetes mellitus (GDM) and insulin resistance in women with GDM, and to analyze the effect of plasma lipid on pregnancy outcome. **Methods**·A total of 922 pregnant women with GDM who underwent prenatal examination in Shanghai Sixth People's Hospital from January 2012 to April 2017 were selected for plasma lipid examination in the second trimester of pregnancy [(14.7±2.8) weeks]. Oral 75 g glucose tolerance test (OGTT) and islet function examination were performed during 24–28 weeks of pregnancy. According to the fasting triacylglycerol (TAG) level in the second trimester of pregnancy, they were divided into three groups: group T1 (TAG≤1.3 mmol/L, n=310), group T2 (1.3<TAG<1.8 mmol/L, n=304), and group T3 (TAG≥1.8 mmol/L, n=308). The relationship between TAG level and glucose status was compared. Multiple linear regression was used to analyze the correlation factors of insulin resistance, and Logistic retrospective analysis was performed to investigate the risk factors for the delivery of macrosomia. **Results**·①Compared with group T1 and T2, the age, and pre-pregnancy BMI of group T3 increased (both P<0.05). In group T3, the rate of abnormal glucose in three items was higher than that in one item (31.2% vs 21.4%, P=0.006). The insulin therapy rate of group T3 (16.6%) was significantly higher than that of group T1 and T2 (8.1%, P=0.001; 9.5%, P=0.010). The TAG level of GDM women treated with insulin in the second trimester was higher than that of non-insulin treated [(2.14±1.25) mmol/L vs (1.68±0.81) mmol/L, P=0.000]. The ROC curve analysis confirmed that TAG>1.79 mmol/L could be used as an index to predict glucose status in GDM patients (P=0.001). ②Compared with group T1 and T2, group T3 showed significantly increased fasting glucose, fasting insulin, HOMA-IR, MBCI, and decreased WBSIS (all P<0.05). Multivariate linear regression analysis showed that BMI before pregnancy and TAG in the second trimester were independently correlated with HOMA-IR (β=0.213, β=0.224, both P=0.000). BMI before pregnancy was independently correlated with MBCI (β=0.811, P=0.000). ③The incidences of macrosomia and caesarean in group T3 were significantly higher than those in group T1 (both P<0.05). After adjusting for age and pre-pregnancy BMI, TAG in the second trimester did not increase the risk of macrosomia. TAG>4.19 mmol/L in the third trimester and TAG level in the second trimester to the third one increasing by 2.38 mmol/L or more, were high risk factors for macrosomia (both P=0.001). **Conclusion**·Increased TAG (TAG>1.79 mmol/L) in the second trimester is an independent and correlated factor of insulin resistance, which may aggravate GDM. Increased TAG levels (TAG increasing>2.38 mmol/L) from the second trimester to the third one and high TAG (TAG>4.19 mmol/L) in the third trimester are risk factors for macrosomia.

[Key words] gestational diabetes mellitus; lipid metabolism; insulin resistance; macrosomia

[基金项目] 上海市西医引导类科技支撑项目(19411961200) (Shanghai Science and Technology Support Project for Western Medicine Guidance, 19411961200)。

[作者简介] 叶华莹(1986—), 女, 硕士生; 电子信箱: 15862536703@163.com。

[通信作者] 李华萍, 电子信箱: lihp@sjtu.edu.cn。



妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠期首次出现或发现的糖耐量异常。孕早期为满足胎儿生长需要, 母体脂肪生成增加, 而孕晚期脂肪分解增强, 主要表现为三酰甘油 (triacylglycerol, TAG) 水平的变化^[1]。妊娠期糖尿病患者因胰岛素抵抗增强, 抑制脂肪氧化和分解作用减弱, 血脂较正常妊娠孕妇更高^[2]。妊娠期血脂异常增加 GDM 发生风险, 与不良妊娠结局显著相关, 尤其增加巨大儿发生风险^[3-4]。本研究通过分析 GDM 患者孕中期 TAG 水平升高对胰岛素抵抗的影响, 探讨孕中期 TAG 与 GDM 病情发展及妊娠结局的关系, 为 GDM 患者孕期血脂监测提供参考。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月至 2017 年 4 月在上海市第六人民医院正规产检并住院分娩的妊娠期糖尿病孕妇共 922 人。纳入标准: 单胎自然受孕; 妊娠 24~28 周完成口服 75 g 葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 和胰岛功能检查; 妊娠期正规产检并在本院分娩, 资料完整者; 足月妊娠活产妇。排除标准: 妊娠合并心血管疾病、肝脏疾病、孕前糖尿病、孕期发现的 2 型糖尿病及其他内分泌代谢疾病者。

1.2 研究方法

1.2.1 数据收集 孕期常规产检, 孕中期 [(14.7±2.8) 周] 进行空腹血脂检测, 在孕 24~28 周完成 75g-OGTT 和胰岛功能试验; 收集孕妇年龄、身高、孕前体质质量、孕期增重、OGTT 血糖及胰岛素测定结果 (包括 0、30、60、120、180 min 各点的血糖及胰岛素水平)、孕期血脂 [包括 TAG、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)] 等临床资料。

1.2.2 诊断标准及分组方法 GDM 诊断标准: 依据 2011 年美国糖尿病学会 (American Diabetes Association, ADA) 及我

国行业诊断标准, 孕 24~28 周行 75g-OGTT, 空腹及服糖后 1 h、2 h 血糖分别为 5.1、10.0、8.5 mmol/L, 任何一点血糖值达到或超过相应时间点标准, 即诊断为 GDM。根据孕中期空腹 TAG 水平的三分位数进行分组: T1 组 (TAG ≤ 1.3 mmol/L, n=310), T2 组 (1.3 mmol/L < TAG < 1.8 mmol/L, n=304), T3 组 (TAG ≥ 1.8 mmol/L, n=308)。

1.2.3 计算公式 胰岛 β 细胞功能指数: HOMA-β=I₀×20/(G₀-3.5)。修正的胰岛 β 细胞功能指数: MBCI=(I₀×G₀)/(G₁₂₀+G₆₀-2G₀)。早时相胰岛素分泌 ΔI₃₀/ΔG₃₀=(I₃₀-I₀)/(G₃₀-G₀)。胰岛素抵抗指数: HOMA-IR=G₀×I₀/22.5。总体胰岛素敏感性指数: WBISI=10 000/sqrt(I₀×G₀×I_{平均}×G_{平均})。G 代表各时间点的血糖水平, I 代表各时点的胰岛素水平, G_{平均}、I_{平均} 分别代表血糖及胰岛素平均值。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析, 正态分布定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。正态分布数据多组间均数比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法; 2 组间均数比较采用独立样本 t 检验。分类变量比较用 χ^2 检验。对 HOMA-IR 及 MBCI 的影响因素采用多重线性回归分析。分析分娩巨大儿的危险因素, 采用 Logistic 多因素回归分析。非正态分布数据, 取对数后进行统计分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床特征比较

与 T1 组、T2 组比较, T3 组的年龄、孕前身体质量指数 (body mass index, BMI) 明显升高 (均 P<0.05)。3 组孕中期 TC 及 LDL-C 呈升高趋势, HDL-C 逐渐降低, 孕晚期 TAG 呈逐渐升高 (均 P<0.05)。T3 组 3 项血糖异常率高于 1 项血糖异常率 (31.2% vs 21.4%, P=0.006); T3 组的胰岛素使用率 (16.6%) 明显高于 T1 组、T2 组 (8.1%, P=0.001; 9.5%, P=0.010) (表 1)。

表 1 3 组临床特征比较

Tab 1 Comparison of clinical characteristics in three groups

项目	T1 组 (n=310)	T2 组 (n=304)	T3 组 (n=308)	F/χ ² 值	P 值	P 值 ^①	P 值 ^②	P 值 ^③
年龄 / 岁	30.72±4.18	31.10±4.34	32.08±4.56	7.955	0.000	0.277	0.006	0.000
孕前 BMI/(kg/m ²)	21.48±3.06	22.13±3.28	23.66±4.02	31.922	0.000	0.022	0.000	0.000
孕期增重 /kg	13.23±4.98	13.11±4.65	12.70±4.67	1.041	0.353	0.752	0.291	0.168
产前 BMI/(kg/m ²)	26.68±3.17	27.31±3.37	28.67±3.90	26.145	0.000	0.027	0.000	0.000



(续表1)

项目	T1组(n=310)	T2组(n=304)	T3组(n=308)	F/ χ^2 值	P值	P值 ^①	P值 ^②	P值 ^③
孕中期								
TC/(mmol/L)	4.52±0.75	4.86±0.77	4.92±1.21	16.122	0.000	0.000	0.409	0.000
HDL-C/(mmol/L)	1.76±0.35	1.75±0.35	1.62±0.37	14.183	0.000	0.767	0.000	0.000
LDL-C/(mmol/L)	2.26±0.56	2.46±0.59	2.56±0.74	17.889	0.000	0.000	0.057	0.000
孕晚期								
TAG/(mmol/L)	2.80±0.89	3.51±1.29	4.46±1.94	103.718	0.000	0.000	0.000	0.000
TC/(mmol/L)	6.30±1.14	6.43±1.16	6.43±1.28	1.382	0.252	0.154	0.986	0.148
HDL-C/(mmol/L)	1.86±0.42	1.82±0.42	1.69±0.34	14.509	0.000	0.209	0.000	0.000
LDL-C/(mmol/L)	3.42±0.90	3.38±0.95	3.09±1.04	10.925	0.000	0.605	0.000	0.000
胰岛素治疗/n(%)	25(8.1)	29(9.5)	51(16.6)	12.582	0.002	0.519	0.010	0.001
OGTT 血糖异常项/n(%)								
1项异常	60(19.4)	48(15.8)	66(21.4)	3.249	0.197	0.246	0.073	0.522
2项异常	209(67.4)	187(61.5)	146(47.4)	28.812	0.000	0.126	0.000	0.000
3项异常	41(13.2)	69(22.7)	96(31.2)	31.336	0.000	0.002	0.018	0.000

注: OGTT 血糖异常项指 OGTT 空腹、1 h、2 h 3 个时间点血糖值大于诊断标准的数目; ^①T1 组与 T2 组比较; ^②T2 组与 T3 组比较; ^③T1 组与 T3 组比较

2.2 脂代谢与 GDM 病情的相关性分析

使用胰岛素治疗的 GDM 孕妇, 孕中期 TAG 水平高于非胰岛素治疗的 GDM 孕妇 ($P=0.000$), 但孕晚期 TAG 水平无明显差异。与 OGTT 1 项或 2 项血糖值异常的孕妇比较, 3 项血糖值均异常的 GDM 妇女孕中期 TAG 水平

升高 ($P=0.012$, $P=0.000$) (表 2)。孕中期血脂与 OGTT 空腹血糖、孕晚期 TAG、HDL-C、LDL-C、新生儿体质量具有相关性 ($r=0.236$, $r=0.475$, $r=-0.193$, $r=-0.198$, $r=0.116$, 均 $P=0.000$) (表 3)。

表 2 GDM 孕妇不同血糖状态下孕期血脂水平比较

Tab 2 Comparison of plasma lipid levels of GDM women with different glucose status

影响因素	例数/n(%)	孕中期				孕晚期			
		TAG	TC	HDL-C	LDL-C	TAG	TC	HDL-C	LDL-C
OGTT 血糖									
1项异常	174(18.9)	1.78±0.89	4.83±0.95	1.69±0.38	2.48±0.69	3.87±1.86	6.34±1.20	1.81±0.48	3.25±1.01
2项异常	542(58.8)	1.61±0.81	4.73±0.93	1.75±0.34	2.38±0.61	3.36±1.39	6.46±1.22	1.82±0.38	3.37±0.98
3项异常	206(22.3)	2.01±0.99	4.80±1.00	1.63±0.39	2.50±0.69	3.93±1.74	6.23±1.11	1.68±0.37	3.12±0.92
F值		15.624	0.841	7.673	3.042	13.593	3.004	9.791	5.227
P值		0.000	0.432	0.000	0.048	0.000	0.050	0.000	0.006
P值 ^①		0.026	0.243	0.062	0.081	0.000	0.219	0.609	0.135
P值 ^②		0.000	0.398	0.000	0.033	0.000	0.018	0.000	0.002
P值 ^③		0.012	0.753	0.147	0.826	0.714	0.401	0.002	0.215
胰岛素治疗									
否	817(88.6)	1.68±0.81	4.77±0.94	1.73±0.36	2.42±0.65	3.56±1.56	6.41±1.20	1.80±0.40	3.32±0.98
是	105(11.4)	2.14±1.25	4.72±1.04	1.58±0.34	2.48±0.66	3.78±1.81	6.20±1.18	1.70±0.38	3.13±0.97
t值		-3.644	0.505	3.796	-0.808	-1.162	1.747	2.418	1.884
P值		0.000	0.614	0.000	0.419	0.248	0.081	0.016	0.060

注: ^①1项与2项血糖异常比较; ^②2项与3项血糖异常比较; ^③1项与3项血糖异常比较



表3 孕中期 TAG 与 OGTT- 血糖水平、孕晚期血脂及新生儿体质量的相关性分析

Tab 3 Correlation analysis of TAG in the second trimester with glucose, lipid in the third trimester and neonatal weight

项目	OGTT- 血糖			孕晚期				新生儿体质量
	空腹	1 h	2 h	TAG	TC	HDL-C	LDL-C	
孕中期 TAG <i>r</i> 值	0.236	0.107	0.029	0.475	0.035	-0.193	-0.198	0.116
<i>P</i> 值	0.000	0.001	0.382	0.000	0.287	0.000	0.000	0.000

注: 控制孕前 BMI 后, 进行相关性分析

当 GDM 患者血糖较难控制需要胰岛素治疗时代表病情较重, 采用 ROC 曲线评价孕中期 TAG 值对 GDM 患者病情的预测效能。结果显示, 孕中期 TAG 可有效预测 GDM 患者病情重需要胰岛素治疗的风险 (AUC=0.601, 95% CI 为 0.540 ~ 0.661, $P=0.001$), 最佳切点值为 1.79 mmol/L, 灵敏度和特异度分别为 49.5% 和 68.3% (图 1)。

2.3 脂代谢与胰岛素抵抗的相关性分析

T3 组与 T1 组、T2 组比较, HOMA- β 无明显差异, 空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 及 MBCI 明显升高, WBSIS 降低 (均 $P<0.05$) (表 4)。

多因素线性回归分析显示, 孕前 BMI 及孕中期 TAG 与 HOMA-IR 独立相关 ($\beta=0.407$, $\beta=0.123$, 均 $P=0.000$), 修正后的胰岛素分泌功能指数 MBCI 与年龄及孕前 BMI 具有相关性 ($\beta=-0.094$, $\beta=0.272$, 均 $P<0.05$), 与孕中期 TAG 无相关性 ($\beta=0.055$, $P=0.101$) (表 5)。

表4 3组血糖、胰岛素及胰岛 β 细胞功能比较Tab 4 Comparison of glucose, insulin and islet β cell function in three groups

项目	T1 组	T2 组	T3 组	F 值	P 值	P 值 ^①	P 值 ^②	P 值 ^③
OGTT Glu/ (mmol/L)								
Glu 0 min	4.79 ± 0.58	4.88 ± 0.60	5.13 ± 0.72	23.707	0.000	0.088	0.000	0.000
Glu 30 min	8.16 ± 1.11	8.27 ± 1.22	8.49 ± 1.27	5.816	0.003	0.271	0.026	0.001
Glu 60 min	9.91 ± 1.53	9.91 ± 1.44	10.26 ± 1.67	5.232	0.006	0.984	0.005	0.005
Glu 120 min	8.45 ± 1.75	8.53 ± 1.59	8.51 ± 1.71	0.210	0.811	0.532	0.866	0.647
Glu 180 min	6.37 ± 1.78	6.43 ± 1.73	6.49 ± 1.71	0.364	0.695	0.692	0.650	0.394
OGTT Ins/ (μ U/mL)								
Ins 0 min	9.49 ± 5.19	10.79 ± 5.24	13.24 ± 6.71	33.736	0.000	0.005	0.000	0.000
Ins 30 min	62.30 ± 33.45	65.85 ± 36.30	68.03 ± 37.92	2.005	0.135	0.221	0.453	0.048
Ins 60 min	81.67 ± 44.46	86.65 ± 49.01	91.70 ± 53.90	3.199	0.041	0.211	0.205	0.012
Ins 120 min	86.72 ± 53.71	94.78 ± 57.66	96.56 ± 60.75	2.573	0.077	0.083	0.702	0.054
Ins 180 min	52.08 ± 42.87	54.01 ± 43.27	56.35 ± 46.16	0.727	0.484	0.587	0.512	0.229
HOMA-IR	2.08 ± 1.30	2.38 ± 1.30	3.10 ± 1.88	37.324	0.000	0.012	0.000	0.000
HOMA- β	174.56 ± 143.18	178.35 ± 102.45	184.69 ± 114.44	0.549	0.577	0.699	0.518	0.300
MBCI	6.83 ± 9.29	8.24 ± 12.73	10.17 ± 13.23	6.161	0.002	0.140	0.045	0.000
$\Delta I_{30}/ \Delta G_{30}$	16.14 ± 10.40	16.71 ± 9.66	17.40 ± 11.31	1.120	0.327	0.495	0.420	0.135
WBISI	89.32 ± 41.17	78.86 ± 36.96	68.32 ± 32.29	24.890	0.000	0.000	0.000	0.000

注: Ins 指胰岛素 (insulin); Glu 指血糖 (glucose); ^①T1 组与 T2 组比较; ^②T2 组与 T3 组比较; ^③T1 组与 T3 组比较。0 min、30 min、60 min、120 min、180 min 表示在 OGTT 试验时各时间点测定血糖及胰岛素水平

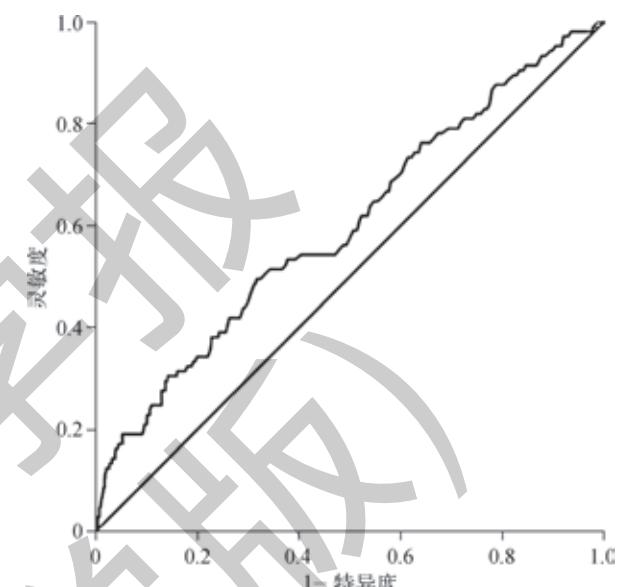


图1 孕中期 TAG 预测 GDM 患者病情的 ROC 曲线
Fig 1 ROC curve of TAG in the second trimester predicting glucose status of GDM



表5 GDM 孕妇年龄、孕前 BMI 及孕中期血脂与 HOMA-IR、MBCI 的线性回归分析

Tab 5 Linear regression analysis between GDM women's age, pre-pregnancy BMI, mid-pregnancy lipid and HOMA-IR, MBCI

影响因素	HOMA-IR			MBCI		
	β 值	95% CI	P 值	β 值	95% CI	P 值
年龄	-0.029	-0.049 ~ -0.010	0.004	-0.250	-0.422 ~ -0.077	0.005
孕前 BMI	0.213	0.187 ~ 0.239	0.000	0.811	0.588 ~ 1.034	0.000
孕中期 TAG	0.224	0.122 ~ 0.327	0.000	0.724	-0.170 ~ 1.618	0.112
孕中期 TC	0.137	-0.040 ~ 0.313	0.130	0.357	-1.184 ~ 1.898	0.649
孕中期 HDL-C	-0.316	-0.592 ~ -0.040	0.025	-1.369	-3.776 ~ 1.038	0.264
孕中期 LDL-C	-0.034	-0.278 ~ 0.211	0.786	-0.612	-2.745 ~ 1.521	0.573

2.4 脂代谢对妊娠结局的影响

3 组比较, 妊娠期高血压、胎膜早破及产后出血发生率差异无统计学意义。T3 组的剖宫产率高于 T1 组 (55.8% vs 41.9%, $P=0.001$), 与 T2 组比较差异无统计学意义 (55.8% vs 50.0%, $P=0.148$); T3 组的巨大儿发生率比 T1 组、T2 组明显增加 (16.2% vs 9.4%, $P=0.010$; 16.2% vs 7.2%, $P=0.001$)。

孕中期 TAG 不增加分娩巨大儿风险, 孕晚期 TAG>4.19 mmol/L、孕中期至孕晚期 TAG 升高>2.38 mmol/L 均会增加巨大儿发生风险 (均 $P=0.001$) (表 6)。

表6 Logistic 多因素回归分析评估分娩巨大儿的影响因素
Tab 6 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for macrosomia

TAG 水平分组	校正 OR 值 (95% CI)	P 值
孕中期 TAG/ (mmol/L)		
<1.18	Ref	—
1.18 ~ 1.52	1.192 (0.622 ~ 2.286)	0.597
1.53 ~ 2.03	1.109 (0.577 ~ 2.130)	0.757
>2.03	1.388 (0.736 ~ 2.617)	0.312
孕晚期 – 孕中期 TAG 差值 / (mmol/L)		
<1.11	Ref	—
1.11 ~ 1.59	0.975 (0.489 ~ 1.944)	0.944
1.60 ~ 2.38	1.136 (0.590 ~ 2.188)	0.703
>2.38	2.791 (1.551 ~ 5.025)	0.001
孕晚期 TAG/ (mmol/L)		
<2.61	Ref	—
2.61 ~ 3.19	1.303 (0.631 ~ 2.693)	0.475
3.20 ~ 4.19	1.578 (0.787 ~ 3.161)	0.198
>4.19	3.036 (1.588 ~ 5.802)	0.001

注: 按照孕期 TAG 水平的四分位数进行分组; 校正年龄及孕前 BMI; Ref 指参照组

年龄、孕前 BMI、孕期胰岛素治疗、孕中期 TAG、孕晚期 TAG、孕晚期 – 孕中期 TAG 差值为自变量, 分娩巨大儿为因变量, 进行 Logistic 多因素回归分析, 孕期胰岛素治疗 ($OR=3.099$, 95%CI 为 1.812 ~ 5.299, $P=0.000$) 及孕晚期 – 孕中期 TAG 差值>2.38 mmol/L ($OR=3.086$, 95% CI 为 1.685 ~ 5.651, $P=0.000$) 是分娩巨大儿的独立危险因素。

3 讨论

为满足胎儿生长发育需要, 随孕周增加, 正常妊娠孕妇血脂水平会轻度升高^[3], 妊娠早中期脂肪生成增加, 孕晚期脂肪分解增加, 主要表现为 TAG 升高^[2]。本研究显示, T3 组孕前 BMI 明显高于 T1 组、T2 组, 差异有统计学意义。Scifres 等^[6]研究表明, 孕前超重或肥胖的孕妇, 基线 (孕 13 周前) TC、TAG 高于正常体质量孕妇。王晨等^[7]研究显示, 孕前 BMI 比孕前体质量增加更能影响孕期血脂的变化, 孕前 BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 的孕妇孕早期各项血脂水平明显高于孕前 BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ 的孕妇。提示孕前或初诊肥胖的孕妇可能存在脂代谢异常, 孕前肥胖女性减轻体质量对改善孕期脂代谢紊乱有重要意义。

任茜等^[8]在 439 例妊娠 24 ~ 30 周的 GDM 患者血脂与胰岛素抵抗的研究中发现, 空腹 TAG 升高是胰岛素抵抗的独立相关因素。本研究线性回归分析显示, 孕前 BMI 及孕中期 TAG 与 HOMA-IR 独立相关 (均 $P=0.000$)。Ambegaonkar 等研究^[9]表明由于高浓度 TAG 在胰岛素作用的靶组织中过度沉积, 会抑制胰岛素和葡萄糖输送和外周葡萄糖的利用, 促进胰岛素抵抗。本研究中, 孕中期血脂与 OGTT- 空腹血糖、孕晚期 TAG、新生儿体质量具有正相关性。由于过多能量摄入会导致脂肪细胞中 TAG 的储存增加, 从而促进脂肪细胞肥大和增殖, 血浆 TAG 水平高低取决于脂蛋白颗粒的产后率、分解代谢和清除率, 这些都可能在胰岛素抵抗中受到干扰^[10]。因此, 血脂紊乱与胰岛



素抵抗可能互为影响因素, 早期发现脂代谢异常并进行干预, 对改善胰岛素抵抗及孕晚期脂代谢有重要意义。

研究^[11]显示, 妊娠早期和中期血浆 TAG 升高和 HDL-C 浓度降低与 GDM 发生风险显著相关。本研究中, 孕中期 TAG 水平与 GDM 患者不同血糖状态相关; 随 TAG 水平升高, OGTT 血糖异常项增多且胰岛素治疗率增加。因此, 孕中期 TAG 水平高可能加重 GDM 病情, 增加血糖控制难度。Olmos 等^[12]研究发现胰岛素治疗可降低母体的 TAG 水平。本研究结果显示, 胰岛素治疗的 GDM 患者与单纯饮食控制的 GDM 患者比较, 孕后期 TAG 无明显差异, 分析可能与产科医师严格的饮食管理有一定关系。研究显示, 与饮食控制相比, 胰岛素治疗的 GDM 孕妇中母体高脂血症的发生率较高, 外源性胰岛素可促进胎盘胰岛素介质磷酸化, 导致某些特定的脂肪酸载体在胎盘积聚, 过多的脂肪酸转移到胎儿, 增加巨大儿的发生率^[13-14]。随孕周进展, 胎盘分泌胰岛素拮抗激素增加, 若同时伴有 TAG 水平升高会加重胰岛素抵抗, 对 GDM 病情进展有促进作用。因此, 孕早中期存在血脂紊乱的 GDM 孕妇, 加强血脂监测对改善病情有重要作用。本研究采用 ROC 曲线评价孕中期 TAG 值对 GDM 患者病情的预测效能, 结果显示, 孕中期 TAG 可有效预测 GDM 患者病情重需补充胰岛素治疗的风险, 最佳切点值为 1.79 mmol/L, 对 GDM 患者血脂监测具有一定的指导意义。本研究显

示, 孕中期 TAG 升高会增加不良妊娠结局的发生, T3 组剖宫产率高于 T1 组, T3 组的巨大儿发生率比 T1 组、T2 组明显增加。胎儿过度生长越来越被认为是儿童肥胖的一个危险因素。有证据表明, 母体非血糖因素尤其是脂质、氨基酸、胰岛素抵抗、妊娠体质量增加, 对胎儿体质量过度增长有促进作用^[15]。何冰等^[16]研究发现, 在血脂各项指标中, TAG 水平与新生儿出生体质量相关。本研究发现, 孕中期 TAG 不增加分娩巨大儿风险, 若孕晚期 $TAG > 4.19 \text{ mmol/L}$ 、孕中期至孕晚期 TAG 水平升高 $> 2.38 \text{ mmol/L}$ 均会增加巨大儿发生风险 (均 $P=0.001$)。研究显示, 母体肥胖与胎盘脂肪酸摄取独立相关^[17]; 合并血脂异常的 GDM 患者, 可能影响胎盘血管功能和新生儿循环中的脂蛋白^[18]; 母体游离脂肪酸增加, 导致胎儿胰岛素抵抗增强, 糖脂在胎儿体内沉积增加, 导致巨大儿的发生^[19]; 而降低 GDM 患者的胰岛素抵抗和血脂可能改善母婴结局^[20]。因此, GDM 患者控制血糖的同时, 有必要监测和改善脂代谢紊乱, 以改善妊娠结局, 减少巨大儿的发生。

综上所述, 孕中期脂代谢异常与胰岛素抵抗具有相关性, 孕中期 TAG 水平高可能加重 GDM 患者病情, 增加胰岛素使用率, 且孕晚期更容易出现脂代谢紊乱, 增加剖宫产率及巨大儿发生风险。孕中期 TAG 可作为 GDM 病情的预测指标, 对指导孕期血脂监测具有参考价值, 对降低胰岛素抵抗和改善 GDM 病情进展及妊娠结局具有临床意义。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2014, 15(1): 24-31.
- [2] 孔令英, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病孕妇血脂变化与胎盘脂质转运[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2013, 9(1): 5-9.
- [3] 孔令英, 杨慧霞, 孟文颖, 等. 妊娠期血脂与妊娠期糖尿病、巨大儿的关系研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(12): 735-740.
- [4] Yue CY, Ying CM. Epidemiological analysis of maternal lipid levels during the second trimester in pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome adjusted by pregnancy BMI[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(8): e22568.
- [5] Shen H, Liu X, Chen Y, et al. Associations of lipid levels during gestational with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective longitudinal cohort study[J]. BMJ Open, 2016, 6(12): e013509.
- [6] Scifres CM, Catov JM, Simhan HN. The impact of maternal obesity and gestational weight gain on early and mid-pregnancy lipid profiles[J]. Obesity (Silver Spring), 2014, 22(3): 932-938.
- [7] 王晨, 朱微微, 魏玉梅, 等. 孕前不同体重指数孕妇孕早期及晚期血脂水平的变化[J]. 中华围产医学杂志, 2016(1): 56-61.
- [8] 任茜, 马宇航, 黄倩芳, 等. 血清甘油三酯对初诊妊娠期糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(9): 640-644.
- [9] 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.
- [10] van de Woestijne AP, Monajemi H, Kalkhoven E, et al. Adipose tissue dysfunction and hypertriglyceridemia: mechanisms and management[J]. Obes Rev, 2011, 12(10): 829-840.
- [11] Bao W, Dar S, Zhu Y, et al. Plasma concentration of lipids during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: a longitudinal study[J]. J Diabetes, 2018, 10(6): 487-495.
- [12] Olmos PR, Borzone GR. Basal-bolus insulin therapy reduces maternal triglycerides in gestational diabetes without modifying cholesteryl ester transfer protein activity[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(9): 1397-1404.
- [13] Ruiz-Palacios M, Prieto-Sánchez MT, Ruiz-Alcaraz AJ, et al. Insulin treatment may alter fatty acid carriers in placentas from gestational diabetes subjects[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6). DOI: 10.3390/ijms18061203.
- [14] Ruiz-Palacios M, Ruiz-Alcaraz AJ, Sanchez-Campillo M, et al. Role of insulin in placental transport of nutrients in gestational diabetes mellitus[J]. Ann Nutr Metab, 2017, 70(1): 16-25.
- [15] Barbour LA, Hernandez TL. Maternal non-glycemic contributors to fetal growth in obesity and gestational diabetes: spotlight on lipids[J]. Curr Diab Rep, 2018, 18(6): 37.
- [16] 何冰, 李书琴, 王伟, 等. 妊娠期糖尿病患者妊娠晚期血脂水平变化与新生儿出生体重的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2004(10): 31-33.
- [17] Segura MT, Demmelmair H, Krauss-Etschmann S, et al. Maternal BMI and gestational diabetes alter placental lipid transporters and fatty acid composition[J]. Placenta, 2017, 57: 144-151.
- [18] Contreras-Duarte S, Carvalho L, Fuenzalida B, et al. Maternal dyslipidaemia in pregnancy with gestational diabetes mellitus: possible impact on foetoplacental vascular function and lipoproteins in the neonatal circulation[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2019, 17(1): 52-71.
- [19] Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, et al. Maternal serum triglyceride at 24-32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens[J]. Obstet Gynecol, 2001, 97(5): 776-780.
- [20] Liang Z, Wu Y, Zhu X, et al. Insulin resistance and lipid profile during an oral glucose tolerance test in women with and without gestational diabetes mellitus[J]. J Obstet Gynaecol, 2016, 36(3): 337-339.

[收稿日期] 2018-12-26

[本文编辑] 邵碧云

