

· 临床研究 ·

妊娠期糖尿病患者孕中期至孕足月胰岛素抵抗变化的临床分析

耿 蔷¹, 肖小敏^{2△}, 潘观玉²

(1. 南方医科大学第三附属医院妇产科, 广州 510630; 2. 暨南大学第一附属医院妇产科, 广州 510630)

摘要:目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)及妊娠期糖耐量受损(GIGT)患者孕中期至孕足月胰岛素抵抗(IR)的程度及其变化。方法 选择孕中期经饮食治疗血糖控制良好的 A1 级 GDM 患者 36 例(A 组), GIGT 患者 37 例(B 组), 同期糖耐量正常的孕妇 90 例为对照组(C 组)。监测各组孕 24~28 周和孕足月时的空腹血糖(FPG)、空腹血胰岛素(FINS)浓度, 评价各孕期 IR 程度及孕 24~28 周时胰岛 β 细胞功能和妊娠结局。结果 孕 24~28 周, A 组患者的 IR 水平高于 C 组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$), B、C 组 IR 差异无统计学意义($P > 0.05$)。到孕足月, B 组患者的 IR 程度加重, 高于 C 组($P < 0.05$), 而 A 组患者 IR 水平呈下降趋势。从正常妊娠、GIGT 到 GDM 孕妇, 其胰岛 β 细胞功能依次下降($P < 0.05$)。经饮食控制, GDM 和 GIGT 患者妊娠结局与正常妊娠差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 GDM 患者在孕 24~28 周甚至更早出现明显的 IR, 到足月妊娠呈异常下降趋势, 这可能提示 GDM 患者存在胎盘功能的下降。GIGT 患者在孕足月呈现明显的 IR。

关键词: 妊娠; 糖尿病; 胰岛素抵抗

中图分类号: R714.256

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)14-1860-03

Degree of insulin resistance (IR) of the gestational diabetic patients from the second trimester to term pregnancy

GENG Qiang¹, XIAO Xiao-min^{2△}, PAN Guan-yu²

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Third Affiliated Hospital, South Medical University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, First Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: Objective To investigate the degree of insulin resistance (IR) the gestational diabetic patients and the gestational impaired glucose tolerance patients from the second trimester to term pregnancy. **Methods** 36 pregnant women with GDM and 37 with gestational impaired glucose intolerance (GIGT) were recruited and served as Group A and Group B respectively. Women in both Group A and B were managed by Dietary control only and kept their CBG at appropriate level. 90 cases with normal pregnancy were served as control group (Group C). We measured and compared such parameters as blood glucose, blood insulin level and IR in 24~28 gestational weeks and at term, the function of pancreatic islet β-cell, and recorded their pregnancy outcomes. **Results** During 24~28 gestational weeks, the value of IR Group A was more severe than that in Group B and Group C ($P < 0.05$). There was no significant difference of the IR between Group B and Group C ($P > 0.05$). At term, the IR in Group B became higher than that of Group C ($P < 0.05$), While the IR in Group A was no more different to that in Group C ($P > 0.05$). The function of pancreatic islet β-cell in decreasing order were Group C, Group B and Group A ($P < 0.05$). there were no significant differences in the pregnancy outcomes among the three groups because of tight control of blood sugar by diet therapy alone. **Conclusion** During 24-28 gestational weeks, The IR and metabolic abnormalities in GDM women are more severe compared with that in normal pregnancy. At term the IR in GDM women mitigates, it may result from the rapidly decline of placental function.

Key words: gestational; diabetes; insulin resistance

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期首次发现或发生的不同程度的糖代谢异常。其发病机制现认为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛素分泌功能缺陷两方面作用, IR 的原因被认为与妊娠期激素分泌、遗传背景、炎症因子等机制有关。本研究选择 White 分期^[1]为 A1 级的 GDM 患者及妊娠期糖耐量受损(gestational impaired glucose tolerance, GIGT)患者, 研究其自孕中期至孕足月糖代谢及 IR 程度的变化, 以期从 IR 的动态变化角度分析 GDM 和 GIGT 的发病及进展情况, 为临床干预提供依据和线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 2 月至 2009 年 2 月南方医科大学第三医院和暨南大学附属第一医院系统产检并分娩

White 分级^[1]为 A1 级的 GDM 患者, 经饮食治疗血糖控制良好者, 共 36 例, 为 A 组; GIGT 患者亦经饮食治疗血糖控制良好, 共 37 例, 为 B 组; 同期选取正常孕妇共 90 例作为对照, 为 C 组。GDM 及 GIGT 诊断标准参照参考文献[1]。3 组孕妇年龄、孕前 BMI、孕次、产次、首次产检收缩压、舒张压等指标之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法及指标 研究期间所有孕妇在孕 24~28 周行 50 g 糖筛查, 若 1 h 静脉血浆葡萄糖大于或等于 7.8 mmol/L 者, 3 d 后行 75 g OGTT, 同时测定空腹血胰岛素(FINS)。50 g 糖筛查血糖正常孕妇中, 采取知情同意的原则, 3 d 后行 75 g OGTT, 同时测定 FINS。GDM 和 GIGT 患者自确诊之日起行饮食治疗。饮食控制疗法参照许曼音主编《糖尿病学》^[2], 血糖

△ 通讯作者, 电话: 13660090279; E-mail: 785634182@qq.com。

控制标准参照 ACOG 推荐标准^[3]:末梢血糖水平空腹小于或等于 5.3 mmol/L,餐后 1 h≤7.8 mmol/L,餐后 2 h≤6.7 mmol/L。所有研究对象于孕 37~40 周,未临产、无胎膜破裂时,空腹 8 h 后抽取静脉血行空腹血糖(FPG)、FINS 测定。记录 3 组孕妇妊娠结局,包括母儿并发症、分娩方式、新生儿体质量等。IR 评价:采用李光伟提出的公式^[4] $IR = -\ln(1/FPG \times FINS)$ 。数值越大,表明外周组织对胰岛素越不敏感,即 IR 越明显。胰岛素分泌功能评价:本研究利用孕 24~28 周 OGTT 各血糖值及 FINS 评价胰岛 β 细胞功能。采用李光伟^[4]提出的新的 β 细胞功能评定指数(MBCI),公式为: $MBCI = (FPG \times FINS) / (PG-2\ h - PG-1\ h - 2FPG)$ 。

1.3 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件处理,独立样本采用 *t* 检验、单因素方差分析,χ² 检验。显著性水准 α=0.05,双侧检验。

2 结 果

2.1 3 组孕 24~28 周 IR(IR1)、孕足月 IR(IR2)及 3 组胰岛 β 细胞功能的比较 在孕 24~28 周,A 组 IR 程度显著高于 C 组 (P<0.05),B 组与 C 组相比,差异无统计学意义 (P>0.05);从孕 24~28 周到孕足月,3 组各自 IR 的变化差异均无统计学意义 (P>0.05),但是足月妊娠时 B 组 IR 显著高于 C 组 (P<

0.05)。胰岛 β 细胞功能从正常妊娠、GIGT 到 GDM 各组依次降低,两两比较差异有统计学意义 (P<0.05),见表 1。

表 1 孕 24~28 周、孕足月 IR 及 MBCI 的比较

组别	n	不同孕周 IR			MBCI
		IR1(24~28 周)	IR2(孕足月)	P	
A 组	36	4.07±0.54*	3.96±0.56	0.118	6.08±3.96*△
B 组	37	3.98±0.46	4.06±0.59*	0.328	8.57±3.48*
C 组	90	3.80±0.48	3.72±0.63	0.118	10.96±4.17
F		3.928	3.009		
P		0.022	0.048		0.008

与 C 组比较,* :P<0.05;与 B 组比较,△ :P<0.05。

2.2 3 组孕 24~28 周和孕足月孕妇 FPG、FINS 比较 从孕中期到孕足月,各组 FPG 均减低,A 组和 C 组差异有统计学意义 (P<0.05)。FINS A、C 两组变化均不明显 (P>0.05),B 组则显著上升 (P<0.05)。各组间相比,虽经饮食控制治疗,孕 24~28 周时及孕足月,A 组 FPG 均显著高于 B、C 两组 (P<0.05)。孕 24~28 周时,3 组 FINS 差异无统计学意义 (P>0.05),到孕足月时,B 组的 FINS 高于 C 组 (P<0.05),见表 2。

表 2 孕 24~28 周和孕足月 3 组孕妇 FPG、FINS 的比较

组别	n	FPG(mmol/L)			FINS(mIU/L)		
		FPG1	FPG2	P	FINS1	FINS2	P
A 组	36	5.17±1.11*△	4.80±0.96*△	0.002	12.95±6.10	12.50±5.75	0.512
B 组	37	4.46±0.53	4.30±0.89	0.843	13.09±5.67	15.40±9.72*	0.049
C 组	90	4.33±0.51	4.06±0.59	0.033	11.46±5.29	11.88±6.26	0.884
P		<0.001	0.001		0.231	0.021	

2.3 3 组妊娠结局比较 经过饮食治疗,A 组、B 组和 C 组在巨大儿、羊水过多、剖宫产率及新生儿 1 min、5 min Apgar 评分等方面差异均无统计学意义 (P>0.05),见表 3。此外,3 组孕妇孕期均无酮症、感染等发生,3 组均无新生儿低血糖症发生。

表 3 3 组妊娠结局比较 [n(%)]

结局	A 组	B 组	C 组	χ ²	P
巨大儿	4(11.1)	3(8.1)	6(6.7)	0.916	0.582
羊水过多	2(5.6)	4(10.8)	8(8.9)	0.671	0.701
剖宫产	10(27.8)	18(48.6)	34(37.8)	3.378	0.185
1 min Apgar≤7	1(2.8)	1(2.7)	3(3.3)	0.256	1.000
5 min Apgar≤7	0	0	0	/	/

3 讨 论

3.1 正常孕妇孕中期至孕足月 IR 的变化 IR 是指机体对一定量的胰岛素的生物学反应低于正常预计水平的一种现象^[5]。由于妊娠期各种激素的抗胰岛素作用,以及孕妇体质量增加、体内脂类集聚,妊娠期出现生理性的 IR 状态,有其重要的生理意义:因孕妇自身代谢对葡萄糖的利用减少,而其基础能量代谢的主要燃料由葡萄糖转变为脂肪酸,从而有利于葡萄糖进入胎儿体内,同时保持孕妇血糖在正常范围。

本研究中 C 组孕 24~28 周,FPG 为 (4.33±0.51)mmol/L,随妊娠进展,胎儿能量需要不断增加,到孕足月 FPG 继续下降至 (4.06±0.59)mmol/L,两者差异有统计学意义。从孕中期到孕足月,FINS 分泌无显著差异,IR 亦无显著差异,甚至有下降趋势。现有文献多数支持妊娠期生理性 IR 从孕中期到孕晚期逐渐明显,而缺乏孕足月关于 IR 的研究。作者推测,一方面,部分胎盘激素如 HPL 的分泌在孕 34~36 周即达高峰,之后逐渐下降;另一方面,孕足月随着分娩的接近,胎盘功能逐渐下降,雌、孕激素分泌减少,抗胰岛素作用的激素量减少,所以 IR 程度可能较孕中晚期时有所减轻或不再加重。

3.2 GDM 患者孕期 IR 的变化及临床意义 近年来研究提出,GDM 孕妇在孕前已存在胰岛素敏感性的下降,即慢性 IR^[6-8]。妊娠期生理性的 IR 与孕前的慢性 IR 叠加,表现出更明显的 IR 状态,当胰岛素代偿性分泌不足,表现为血糖升高。本研究中,孕 24~28 周,GDM 患者 IR 程度较正常孕妇加重,与上述研究一致。

多数研究也认为孕晚期正常妊娠、GIGT 孕妇、GDM 患者的 IR 依次加重,关于孕足月 GDM 的 IR 的研究鲜见报道。本研究显示,GDM 患者到孕足月时,IR 程度较孕 24~28 周并没有显著变化,与正常孕足月 IR 无差异,而在孕 24~28 周时 GDM 的 IR 显著高于正常妊娠者,可见到孕足月,GDM 患者

的 IR 有减轻的趋势。作者推测,这可能是 GDM 患者与正常妊娠及 GIGT 患者比较,到孕足月胎盘功能下降更显著,体内抗胰岛素物质迅速减少的结果。在 GDM 患者,葡萄糖毒性和脂毒性使其胎盘面积代偿性增大,而交换、合成等功能下降,这也是孕晚期 GDM 易发生胎死宫内的原因之一。Nelson^[9]报道 GDM 胎盘微绒毛排列稀疏甚至消失,微绒毛变性,合体细胞胞浆内粗面内质网极度扩张,伴脱颗粒及池内解离现象,其改变与缺氧时胎盘变化相一致。正因如此,到孕晚期要强调加强对 GDM 的胎儿监护,监测胎盘功能的变化,适时终止妊娠,防止不良结局的发生。

3.3 GIGT 孕期 IR 的变化及机制推测 GIGT 与 GDM 属于同一种疾病的两个不同的阶段,其病理生理过程只是程度的不同。本研究中,GIGT 患者孕中期 IR 较正常妊娠无差异,但至孕足月时则显著加重。GIGT 作为一种孕期轻度的糖耐量异常,作为 GDM 的一种过渡类型,孕中期时尚未表现出 IR 异常;但随妊娠进展,抗胰岛素物质逐渐增加,加之患者孕前可能潜在的或者轻度的 IR,胰岛 β 细胞需要代偿性分泌更多的胰岛素来维持正常血糖,表现出更明显的 IR。孕足月时体内生理性胰岛素的激素有所减少,但其 IR 程度却高于正常妊娠,提示妊娠可能使 GIGT 患者原有的 IR 加重。部分 GDM 和 GIGT 患者,产后持续糖耐量异常,甚至发展为 T2DM 的病例,也许可说明这一点。所以 Barbour^[10] 提出,某种意义上,妊娠是检验是否会发生 T2DM 的一次应激试验。

综上所述,A1 级 GDM 患者在孕 24~28 周甚至更早出现的异常加重的 IR,到孕足月,IR 呈异常下降趋势,这可能提示 GDM 患者胎盘功能的下降,是终止妊娠的时机。另外,尽管经饮食控制治疗使血糖控制满意,妊娠结局未发生异常,GIGT 患者到孕足月 IR 程度也异常加重,因此,必须重视 GIGT 患者的孕期治疗和监护。

参考文献:

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:230.
- [2] 许曼音. 糖尿病学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2003:158.
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin, Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Number 200, December 1994) [J]. *Gestational Diabetes Obstet Gynecol*, 2001, 98:525.
- [4] 李光伟. 胰岛 β 细胞功能评估[J]. *国外医学内分泌学分册*, 2001, 21(3):225.
- [5] 叶任高. 内科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2000:362.
- [6] Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subject and women with gestational diabetes[J]. *Am J Physiol*, 1993, 264:E60.
- [7] Catalano PM, Kirwan JP, de Mouzon SH, et al. Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus[J]. *J Nutr*, 2003, 133:1674.
- [8] Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115:485.
- [9] Nelson DM. Apoptotic changes occur in syncytiotrophoblast of human placental villi where fibrin type fibrinoid is deposited at discontinuities in the villous trophoblast[J]. *Placenta*, 1996, 17:387.
- [10] Barbour LA. New concepts in insulin resistance of pregnancy and gestational diabetes: long-term implications for mother and offspring[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 23:545.
- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:230.
- (收稿日期:2010-01-06 修回日期:2010-03-05)
-
- (上接第 1859 页)
- [7] Fan MY. Application of US guided biopsy in the diagnosis and therapy of the tumor[J]. *Practice Tumor Magazine (Chinese)*, 2002, 17(4):286.
- [8] Bradley MJ. An invitro study to understand successful free-hand ultrasound-guided intervention[J]. *Clinical Radiology*, 2001, 56(6):495.
- [9] Sydney T, Jimmy HL, Lui SL, et al. Free hand, ultrasound-guided percutaneous renal biopsy: experience from a single operator [J]. *European Journal of Radiology*, 2002, 41(1):65.
- [10] Mohamed T, Sato H, Kurosawa T, et al. Transcutaneous ultrasound-guided pancreatic biopsy in cattle and its safety: a preliminary report [J]. *Vet J*, 2003, 166(2):188.
- [11] Meola M, Barsotti G, Cupisti A, et al. Free-hand ultrasound-guided renal biopsy: report of 650 consecutive cases [J]. *Nephron*, 1994, 67(4):425.
- (收稿日期:2009-09-29 修回日期:2009-12-22)