

·临床研究·

孕晚期脂联素与妊娠期糖代谢异常产后转归的关系

李铭岚, 王子莲*, 陈海天, 詹雁峰, 胡明晶, 侯文杰
(中山大学附属第一医院妇产科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨孕晚期血清脂联素水平与产后糖代谢转归的关系,为产后糖代谢持续异常患者的早期预测和干预提供依据。【方法】对我院规律产检并住院分娩的68名妊娠期糖代谢异常患者进行前瞻性研究,分析孕晚期脂联素水平及其它孕期指标与产后糖代谢的关系。【结果】39名妊娠期糖代谢异常患者于产后6~8周复诊时行75g OGTT试验,持续存在糖代谢异常者为11名,其中空腹血糖受损(IFG)1例,糖耐量受损(IGT)10例。产后IGT者和产后糖耐量正常者(NGT)相比,IGT的产妇孕晚期空腹血糖和妊娠晚期脂联素水平低于NGT的产妇。校正基础BMI后,妊娠晚期脂联素水平与产后OGTT 1h、2h血糖呈负相关($P < 0.05$)。妊娠晚期脂联素的ROC曲线显示,以NGT为阳性时,曲线下面积 $A_z = 0.746$,95%IC为(0.566,0.927),表明孕晚期脂联素对产后NGT有预测价值。取脂联素 $= 7.035 \mu\text{g}/\text{mL}$ 为诊断临界点,计算得相对危险率OR为2.586。【结论】产后糖代谢恢复正常者妊娠晚期脂联素水平比产后糖代谢持续异常者高,孕晚期脂联素 $> 7.035 \mu\text{g}/\text{mL}$ 者产后短期内恢复正常的几率约是 $< 7.035 \mu\text{g}/\text{mL}$ 者的2.6倍。

关键词: 妊娠期糖尿病; 脂联素; 产后; 转归

中图分类号: R714 文献标识码: A 文章编号: 1672-3554(2009)06-0738-05

Relationship between Third Trimester Adiponectin and Postpartum Glucose Metabolism in Gestational Abnormal Glucose Tolerance Patients

LI Ming-lan, WANG Zi-lian*, CHEN Hai-tian, ZHAN Yan-feng, HU Ming-jing, HOU Wen-jie
(Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】To seek a predictor for the prognosis of gestational abnormal glucose tolerance patients.【Methods】The study prospectively follow-up 68 gestational abnormal glucose tolerance patients in the first affiliated hospital of Sun Yat-sen University from September to November 2007.【Result】Thirty-nine patients come back for postpartum oral glucose tolerance test (OGTT). The total amount of patients with persistent abnormal glucose tolerance was 11, among which 1 case was impaired fasting glucose (IFG) and the other 10 were impaired glucose tolerance (IGT). The third trimester plasma adiponectin concentration was significant lower in the women who were identified IGT in the follow-up than those become normal. The third trimester adiponectin was significantly negative related to postpartum OGTT 1 h and 2 h blood glucose. Through Stepwise Regression analysis, only third trimester adiponectin was the risk factor of postpartum OGTT 2 h blood glucose. Setting normal glucose tolerance as positive, the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of third trimester adiponectin was 0.746, 95% confidence interval was (0.566,0.927). Selecting adiponectin $= 7.035 \mu\text{g}/\text{mL}$ as the cut-off point, the relative risk (RR) was 2.586.【Conclusion】The patients with third trimester adiponectin higher than $7.035 \mu\text{g}/\text{mL}$ have 2.586 fold chance to become normal glucose tolerance in 6~8 weeks after delivery, compared to those whose adiponectin lower than $7.035 \mu\text{g}/\text{mL}$. It indicates that patients with higher adiponectin concentration in third trimester may have more chance of recovery to normal glucose metabolism.

Key words: gestational diabetes mellitus; adiponectin; postpartum; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(6): 738-742]

收稿日期: 2009-05-25

基金项目: 广东省科技攻关项目(2006B35901002)

作者简介: 李铭岚, 硕士, E-mail: xiaolan0511@yahoo.com.cn; *通信作者: 王子莲, 教授, 博士生导师, E-mail: wangzilian2005@yahoo.com.cn

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期发生或首次发现的严重程度不同的糖耐量异常。近年来的研究表明,GDM 孕妇产后发生糖尿病的危险性是正常对照的4倍^[1-2]。GDM 孕妇分娩后,约25%的患者糖耐量未恢复正常,转为糖尿病或糖耐量受损^[3]。亚洲妇女 GDM 产后持续存在糖耐量异常的几率远高于欧洲人^[4],因此开展和加强 GDM 患者的产后随访是预防和预测糖尿病发生的重要环节。但我国 GDM 产后随诊率普遍不高,如何提高 GDM 的产后随诊率已成为临床上的一个关键问题。在2型糖尿病的近期研究中,脂联素(adiponectin)是发生2型糖尿病的高危因素,其基础浓度能预测胰岛素抵抗的发展,基础值高者发生糖尿病的风险降低^[5-6]。国外有学者研究发现妊娠早期脂联素水平对其后 GDM 的发生有预测作用^[7],然而脂联素对产后糖代谢转归是否有预测价值尚未见有报道探讨。本研究前瞻性随访妊娠期糖代谢异常患者产后糖代谢的变化,并检测孕晚期脂联素水平,探讨其与产后糖代谢转归的关系及预测作用,为提高 GDM 的产后随诊率、减少产后糖尿病的发生提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性队列研究,研究对象来自2007年9月至2007年11月于中山大学附属第一医院门诊规律产检并住院分娩的糖代谢异常孕妇68名,其中经75g葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)诊断为GDM的患者29名,妊娠期糖耐量受损(gestational impaired glucose tolerance, GIGT)患者39名,所有纳入本试验者均为足月妊娠,单活胎,孕期经饮食控制及运动调节、未予胰岛素治疗而血糖控制理想者。

1.1.1 诊断标准 GDM及GIGT采用中华医学会2007年《妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗推荐指南(草案)》中推荐的美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)标准^[8]。空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)及糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)采用2003年美国糖尿病学会(ADA)标准^[9]。

1.1.2 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,慢性肾炎。

1.2 材料收集及标本测定

记录所有符合条件的研究对象的姓名、年龄、孕周、身高、孕前的基础体质量、孕晚期体质量等基本资料,并计算孕前基础体质量指数(body mass index, BMI)及孕晚期BMI。研究对象于禁食8h后取肘静脉血6mL,其中3mL于当日检测空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG)及空腹胰岛素值(fasting insulin, FINS),并计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR),其余3mL于当日以3000 r/min($r = 15 \text{ cm}$)离心15 min,留上清液保存于 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中,待标本收齐后同批测定脂联素。

BMI计算公式: $\text{BMI} = \text{体质量} / \text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$ 。FINS测定采用酶联免疫法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)。HOMA-IR计算公式采用1995年由Haffner修改后的: $\text{HOMA-IR} = \text{FINS} \times \text{FBG} / 22.5$ 。脂联素测定采用放射免疫法(radioimmunoassay, RIA)进行。脂联素的分析依据放射免疫测试剂盒说明书进行操作(美国Linco公司(St. Louis, MO),该试剂盒灵敏度为 $0.001 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。批内变异系数 $< 6.21\%$,批间变异系数 $< 9.25\%$)。

1.3 统计分析

所有统计分析均使用SPSS16.0统计软件进行。组间数据采用两个独立样本的 t 检验分析,参数相关性采用spearman相关分析,排除影响因素的参数相关性分析采用partial相关分析,脂联素对产后转归的评价采用ROC曲线分析。以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果

产前收集的68名妊娠期糖代谢异常患者有39名如约于产后6~8周复诊,禁食8h以上行75g OGTT试验,检测空腹,服葡萄糖后1h及2h共3时间段血糖。结果产后糖耐量恢复正常者(normal glucose tolerance, NGT)有28名,持续存在糖代谢异常者有11名,其中IFG占1例,IGT占10例。产后持续存在糖代谢异常者的11人中4人产前为GIGT,7人为GDM。本研究中糖代谢异常患者产后复诊率为57.35%,复诊的39人中,24

人为妊娠期糖耐量异常 GIGT, 15 人为 GDM, 即 GDM 患者的复诊率为 51.72%, GIGT 患者的复诊率为 61.54%。

2.2 对比分析产后 IGT 组和 NGT 组孕晚期资料

将产后复诊 IGT 组和 NGT 组(表 1), t 检验得两组间年龄、身高、孕周、孕晚期体质量、孕晚期 BMI、基础体质量、基础 BMI 无明显差异($P > 0.05$)。两组间孕晚期空腹胰岛素、HOMA-IR 亦无明显差异($P > 0.05$)。但是, IGT 组的孕晚期空腹血糖和妊娠晚期脂联素均低于 NGT 组, $P < 0.05$, 有统计学意义。

2.3 产后 IGT 和 NGT 者孕晚期脂联素、孕晚期空腹血糖与产后 OGTT 三段血糖值的相关性

从产后复诊对象中排除 IFG 者后剩余 38 人, 以这 38 人为研究对象, 分析孕晚期脂联素与产后血糖的相关性(表 2)可见, 妊娠晚期脂联素与产后 OGTT 1 h 血糖、2 h 血糖呈负相关($P < 0.05$), 与产后空腹血糖无明显相关性($P > 0.05$)。鉴于以往其他研究显示妊娠前肥胖 ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) 在产后糖代谢持续异常的患者里更多见, 考虑基础

表 1 产后 IGT 和 NGT 者临床特征比较

Table 1 Demographic and prenatal metabolic characteristics and postpartum blood glucose of

	postpartum IGT and NGT		($\bar{x} \pm s$)
	IGT(10)	NGT(28)	P
Age (year)	30.0 \pm 2.6	30.8 \pm 3.9	0.545
Height (cm)	157.2 \pm 4.5	158.8 \pm 5.2	0.402
Gestation (week)	37.4 \pm 0.5	37.9 \pm 0.3	0.593
Prenatal weight (kg)	64.6 \pm 6.1	68.4 \pm 9.2	0.227
Prenatal BMI (kg/m^2)	26.1 \pm 2.0	27.1 \pm 2.9	0.351
Basic weight (kg)	52.3 \pm 6.4	54.1 \pm 7.3	0.494
Basic BMI (kg/m^2)	21.2 \pm 2.9	21.3 \pm 2.2	0.951
Prenatal FINS (mU/L)	9.2 \pm 2.6	8.6 \pm 2.0	0.458
Prenatal FBG (mmol/L)	4.5 \pm 0.6	4.1 \pm 0.4	0.028
Prenatal HOMA-IR	1.8 \pm 0.6	1.6 \pm 0.4	0.119
Prenatal adiponectin ($\mu\text{g/mL}$)	8.0 \pm 2.7	10.8 \pm 3.2	0.017

BMI 对产后糖代谢可能有一定影响^[10], 故应校正基础 BMI 分析(表 2), 妊娠晚期脂联素与产后 OGTT 1 h 血糖、2 h 血糖仍呈负相关 ($P < 0.05$), 与产后空腹血糖无明显相关性($P > 0.05$)。

表 2 校正基础 BMI 前后产后 IGT 和 NGT 者孕晚期脂联素与产后血糖的相关性

Table 2 Correlations of adiponectin with postpartum blood glucose in IGT and NGT before and after adjusting basic BMI

		Postpartum OGTT 0 h	Postpartum OGTT 1 h	Postpartum OGTT 2 h	Adjusting basic BMI		
					Postpartum OGTT 0 h	Postpartum OGTT 1 h	Postpartum OGTT 2 h
Adjusting basic BMI	r	-0.013	-0.395	-0.394	0.058	-0.382	-0.416
Prenatal adiponectin	p	0.939	0.014	0.014	0.733	0.020	0.010

2.4 孕晚期脂联素对 GDM 患者产后转归的预测价值分析

以 NGT 为阳性, 做妊娠晚期脂联素的 ROC 曲线(图 1), 该曲线下面积 $A_z = 0.746$, 相应的 95% 置信区间为 (0.566, 0.927), 不包括 0.5, 表明脂联素对于产后 NGT 有诊断价值。由 SPSS 计算 ROC 曲线各点对应的真阳性率和假阳性率, 取 Youden 指数(即真阳性率和假阳性率之差)最接近 1 时, 脂联素 = 7.035 $\mu\text{g/mL}$, 此时真阳性率为 89.3%, 假阳性率为 40%, 诊断价值相对最大。以脂联素 = 7.035 $\mu\text{g/mL}$ 为诊断临界点(cut-off point), 将产后结果用四格表形式表述如下(表 3)。

计算得相对危险率 RR 为 2.586。即妊娠晚期脂联素 $> 7.035 \mu\text{g/mL}$ 的妊娠期糖代谢异常患者

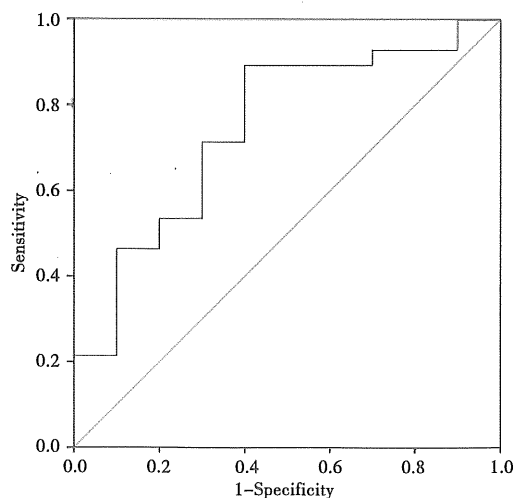


图 1 以 NGT 为阳性孕晚期脂联素 ROC 曲线
Fig.1 ROC curve of adiponectin for NGT

表3 随访对象取脂联素 = 7.035 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 分类
Table 3 Postpartum classification according to adiponectin = 7.035 $\mu\text{g}/\text{mL}$

Postpartum	Adiponectin		Total
	< 7.035 $\mu\text{g}/\text{mL}$	> 7.035 $\mu\text{g}/\text{mL}$	
IGT	6	4	10
NGT	3	25	28
Total	9	29	38

产后复查正常的几率,是妊娠晚期脂联素 < 7.035 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的患者的 2.586 倍。

3 讨论

3.1 脂联素与妊娠期糖代谢异常的关系

脂联素(adiponectin)是1995年首次发现,1996年从人血浆中分离得的一种肽类激素。多数研究认为脂联素由白色脂肪组织分泌,肝细胞在一定条件下也可以分泌。脂联素作为脂肪因子在能量代谢和糖代谢等生理过程中有重要的调节作用。目前大量关于脂联素和2型糖尿病的研究均认为:脂联素水平降低是发生2型糖尿病的高危因素,其基础浓度能预测胰岛素抵抗的发展,基础值高可预防糖尿病的发生。

近年来,许多国内外研究均表明,妊娠期糖代谢异常的患者(包括GDM和IGT)相对正常妊娠的妇女,有不同程度的脂肪因子水平异常^[11-12],妊娠期糖代谢异常者往往存在低脂联素血症^[13-15]。妊娠早期的脂联素水平对其后GDM的发生有预测价值。Williams^[7]前瞻性研究分析了41例GDM和70例正常妊娠妇女孕16周以前的外周血脂联素水平,GDM组早期脂联素水平显著低于正常对照。

针对GDM妇女产后脂联素水平的几项研究显示,有GDM病史的妇女相对无GDM病史的妇女脂联素水平要低,且潜在的发展为糖代谢异常的可能要高^[16]。

3.2 妊娠期糖代谢异常患者产后随访情况分析

本研究随访了68名妊娠期糖代谢异常患者,最终有39名于产后6~8周复诊时行了75g OGTT试验,随访率为57.35%,与国内外其他研究者的GDM产后随访率相似^[4,10]。产后持续存在糖代谢异常的11人中,IGT占绝大多数,IFG占1例,无糖尿病患者,亦与其他研究结果相符^[4,10]。持续存在异常的11人里7人在产前为GDM,可见

GDM患者比IGT患者产后持续异常的可能性大,但是这部分病情相对更重的患者的产后复诊率为51.72%,反而低于IGT患者。国内詹雁峰等^[10]在对糖代谢异常患者产后随访的研究中也观察到类似情况,分析未复诊的GDM患者发现,她们对产后随访不重视可能与年龄较轻、受教育程度较低有关。

3.3 孕晚期脂联素水平与妊娠期糖代谢异常产后转归

本研究中产后持续糖代谢异常者有10例为IGT,1例为IFG。IFG和IGT均为2型糖尿病的早期表现,但是这两种糖代谢异常的病理生理基础却存在不同。有学者^[18]认为IFG患者存在早期胰岛素分泌缺陷,IGT患者则早期胰岛素尚正常或轻度异常^[17]。考虑到多个研究均报道产后糖代谢持续异常以IGT为主^[4,10],本研究随访到的IFG例数仅1例,故仅针对产后IGT和恢复正常者进行分析。

国内外对于妊娠期脂联素水平与产后转归的关系研究鲜有报道。本研究发现孕晚期脂联素水平与产后OGTT 2h血糖水平显著相关。产后IGT组的孕晚期脂联素水平明显低于NGT组,而孕晚期空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数在两组间无明显差异。这提示孕晚期脂联素对产后糖代谢的影响途径似乎与胰岛素抵抗无直接关联。Yamauchi等^[18]在研究瘦素缺乏的转基因鼠过度表达球形脂联素的时候意外发现,过度表达球形脂联素的转基因鼠不发生糖尿病,胰岛素敏感性增强了且胰岛素的分泌有所增加,提示过度表达球形脂联素的转基因鼠 β 细胞功能有所增强。研究者据此进一步推测脂联素对 β 细胞可能有直接的保护作用。本研究中孕晚期脂联素 > 7.035 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的妊娠期糖代谢异常患者,产后复查转为非糖耐量异常的几率,是孕晚期脂联素 < 7.035 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的患者的 2.586 倍,孕晚期脂联素水平相对较高的患者产后恢复正常的可能较大,提示脂联素对产后糖代谢异常的恢复可能有一定帮助。

目前关于2型糖尿病发病过程,多数学者认为是一个由胰岛素抵抗为起因,最终出现胰岛素分泌紊乱的过程。在2型糖尿病发展的早期,为了克服胰岛素抵抗,胰岛 β 细胞代偿性分泌胰岛素,但随着病程进展, β 细胞功能逐渐衰退,无法克服胰岛素抵抗,便出现不同程度的血糖调节异常。对于GDM患者来说,孕期均存在不同程度的胰岛

素抵抗,产后由于雌激素、孕激素的降低、胎盘的娩出,胰岛素抵抗状态迅速得到改善^[19],但胰岛β细胞功能可能仍存在一定的损害。McLachlan^[20]追踪研究 19 名 GDM 孕妇,发现孕晚期血浆脂联素水平和产后 4 月相比没有明显变化。推测与孕晚期相比脂联素水平在产后改变不大,较高的脂联素对β细胞可能有直接的保护作用,从而使孕晚期脂联素 > 7.035 μg/mL 者产后短期内恢复正常的几率更大。但在临床意义上,因研究对象复诊率仅 57.35%,且糖代谢持续异常的患者例数有限,特别是产后 IFG 的患者仅 1 例,未能分析孕晚期脂联素水平和产后 IFG 的关系,故尚不能说孕晚期脂联素对产后转归的有确切预测价值。

参考文献:

- [1] Metzger BE, Coustan DM. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus [J]. *Diabetes Care*, 1998, 21: Suppl 2: B161-B167.
- [2] Cheung NW, Byth K. Population health significance of gestational diabetes Organizing Committee [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(7): 2005-2009.
- [3] Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(10): 1862-1868.
- [4] Sinha B, Brydon P, Taylor RS, et al. Maternal antenatal parameters as predictors of persistent postnatal glucose intolerance: a comparative study between Afro-Caribbeans, Asians and Caucasians [J]. *Diabet Med*, 2003, 20(5): 382-386.
- [5] Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population [J]. *Lancet*, 2002, 360(8): 57-58.
- [6] Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(7): 2015-2020.
- [7] Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, et al. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(5): 2306-2311.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病临床诊断与治疗推荐指南(草案) [J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(6): 426-428.
- [9] American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(9): S33-S50.
- [10] 詹雁峰,王子莲,梁莹莹,等. 妊娠期糖尿病孕妇产后糖代谢随访的依从性研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2007, 6(16): 437-439.
- [11] 陈海天,王子莲,詹雁峰,等. 脐血瘦素与妊娠糖尿病新生儿体质指标的关系 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2008, 29(2): 194-197.
- [12] 王林琳,侯红瑛. 妊娠期糖尿病研究进展 [J]. *新医学*, 2009, 40(04): 271-273.
- [13] Worda C, Leipold H, Gruber C, et al. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191(6): 2120-2124.
- [14] Retnakaran R, Zinman B, Connelly PW, et al. Impaired glucose tolerance of pregnancy is a heterogeneous metabolic disorder as defined by the glycemic response to the oral glucose tolerance test [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(1): 57-62.
- [15] Thyfault JP, Hedberg EM, Anchan RM, et al. Gestational diabetes is associated with depressed adiponectin levels [J]. *J Soc Gynecol Investig*, 2005, 12(1): 41-45.
- [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*, 2004, 27(7): 1721-1727.
- [17] Muhammad A, Abdul-G, Devjit T, et al. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(5): 1130-1139.
- [18] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(4): 2461-2468.
- [19] 尹玉竹,李小毛,侯红瑛,等. 孕晚期妊娠期糖尿病妇女胰岛素抵抗与分泌的研究 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2006, 27(3S): 173-175.
- [20] McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, et al. Do adiponectin, TNF alpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2006, 22(2): 131-138.

(编辑 张恩健)