

A2 型妊娠期糖尿病与血脂代谢水平相关性分析

赵婷婷¹, 黄璐¹, 应豪², 陈圆圆¹, 王静莲¹, 殷科¹, 王瑶¹, 陈瑛¹, 朱云龙¹

[摘要] **目的:** 观察妊娠期糖尿病(GDM)孕妇与正常孕妇血脂的差异,探讨妊娠中晚期血脂与 A2 型 GDM 的相关性。**方法:** 对 GDM 孕妇根据是否使用胰岛素控制血糖的分为观察组 A1 (53 例)、观察组 A2 (43 例),正常孕妇 49 例为对照组。比较对照组、观察组 A1 及观察组 A2 孕妇妊娠中晚期总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、脂蛋白 a、载脂蛋白 A1(ApoA1)和载脂蛋白 B(ApoB)的水平,并分析血脂与 A2 型 GDM 的相关性。**结果:** 观察组 A2 孕中期的 TG、HDL-C、Apo A1、脂蛋白 a 及孕晚期的 TC、TG、HDL-C、Apo A1 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$),观察组 A1 孕中期的 HDL-C、Apo A1、脂蛋白 a 及孕晚期的 ApoA1、HDL-C 与观察组 A2 比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。logistic 回归分析,孕中期 ApoA1、孕晚期 TC 及孕晚期 HDL-C 与 A2 型 GDM 密切相关,ROC 曲线分析在三者联合预测孕期发生 A2 型 GDM 的中,曲线下面积为 0.869,95% CI 为 0.795 ~ 0.943,具有较高预测可信度($P < 0.05$)。**结论:** 孕中期 ApoA1、孕晚期 TC 及孕晚期 HDL-C 与孕期 A2 型 GDM 的发生发展相关。

[关键词] 妊娠期糖尿病;血脂水平;妊娠中晚期

[中图分类号] R 714.256

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.12.005

Correlation analysis between type A2 gestational diabetes mellitus and lipid metabolism level

ZHAO Ting-ting¹, HUANG Lu¹, YING Hao², CHEN Yuan-yuan¹, WANG Jing-lian¹, YIN Ke¹, WANG Yao¹, CHEN Ying¹, ZHU Yun-long¹

(1. Wuxi Maternity and Child Care Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi Jiangsu 214000;

2. The First Maternity and Infant Health Hospital of Shanghai, Shanghai 200040, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the difference of the blood lipid level between pregnant women with gestational diabetes mellitus (GDM) and normal pregnant women, and explore the correlation between blood lipid level in middle and late pregnancy and type A2 GDM. **Methods:** The patients with GDM were divided into the A1 experimental group (53 cases) and A2 experimental group (43 cases) according to whether or not to use insulin, and 49 normal pregnant women were set as the control group. The levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), lipoprotein a, apolipoprotein A1 (ApoA1) and apolipoprotein B (ApoB) were compared among three groups. The correlation between blood lipid level and type A2 GDM was analyzed. **Results:** The differences of the levels of TG, HDL-C, ApoA1, lipoprotein a between the midtrimester A2 experimental group and control group, and the levels of TC, TG, HDL-C and ApoA1 between the last trimester A2 experimental group and control group were statistically significant ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The differences of the levels of HDL-C, ApoA1 and lipoprotein a in midtrimester between the A1 and A2 experimental groups, and the levels of ApoA1 and HDL-C in last trimester between the A1 and A2 experimental groups were statistically significant ($P < 0.01$). The results of logistic regression analysis showed that the level of ApoA1 in midtrimester and level of HDL-C in last trimester were closely related to type A2 GDM. When the ROC curve analysis was used to predict the occurrence of A2 type GDM during pregnancy, the area under the curve was 0.869, the 95% CI was 0.795 - 0.943, and the prediction reliability of which was higher ($P < 0.05$). **Conclusions:** The level of ApoA1 in midtrimester and levels of TC and HDL-C in last trimester are closely related to the occurrence and development of type A2 GDM.

[Key words] gestational diabetes mellitus; blood lipid level; midtrimester and last trimester

妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期常见的代谢并

发症;无需药物治疗,仅通过饮食调整能充分控制血糖正常的 GDM 称为饮食控制的 GDM 为 A1 型;需要药物治疗才能达到血糖正常的 GDM 则为 A2 型。由于孕前未常规筛查糖尿病,因此 GDM 很难和妊娠前存在的糖尿病相鉴别^[1]。在妊娠期,6% ~ 9% 孕妇合并糖尿病,其中约 90% 为 GDM, GDM 的发病率在不同的地区有所不同,变化范围从 0.6% ~ 15%,这取决于人们的种族、民族和社会经济地位^[1-2]。GDM 对母亲及胎儿产生较多不良后果,对

[收稿日期] 2019-08-01 [修回日期] 2019-11-29

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81671473);江苏省卫生健康委科研项目(LGY2018015)

[作者单位] 1. 南京医科大学附属无锡妇幼保健院,江苏无锡 214000;2. 上海同济大学附属第一妇婴保健院,上海 200040

[作者简介] 赵婷婷(1987-),女,硕士,住院医师。

[通信作者] 黄璐,女,硕士研究生导师,副主任医师。E-mail: huangluz@163.com

母亲的影响有妊娠期剖宫产率升高、妊娠期高血压、先兆子痫,产后发展为 2 型糖尿病、代谢综合征、心血管、肾脏、肝脏和视网膜疾病;对胎儿的影响有早产儿、巨大儿、出生缺陷、肥胖症和糖尿病发生概率升高^[3]。

妊娠期脂质水平升高,这是适应妊娠的生理现象,被认为是需要为胎儿提供能量和营养的生理机制^[4],在妊娠中期和晚期,血浆三酰甘油(TG)增加了 2~3 倍,伴随总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的轻微增加。分娩后 TC、HDL-C、TG 下降,LDL-C 往往保持不变^[5]。以往的研究表明,GDM 与正常妊娠孕妇相比,其有更严重的高脂血症,可能是通过脂肪组织炎症和肾上腺髓质素过表达从而导致脂质失调^[6]。适当处理高血糖和血脂异常被认为可以减少与 GDM 相关的并发症,但是关于 GDM 病人血脂的变化,学者们持有不同意见^[7-9]。为了更好地了解 GDM 和血脂的关系,本课题组对本院 GDM 病区 145 例产妇病例资料进行分析,主要观察妊娠中晚期正常孕妇和 GDM 孕妇血脂变化情况以及血脂与 A2 型 GDM 的相关性,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 4-10 月在无锡妇幼保健院 GDM 区分娩的 145 例产妇进行观察分析。纳入标准:(1)观察组符合 GDM 诊断标准(即 75 g 葡萄糖耐量试验的空腹血糖水平 5.1~6.9 mmol/L 或服糖后 1 h 血糖水平 ≥ 10 mmol/L 或服糖后 2 h 血糖水平 8.5~11.0 mmol/L);(2)妊娠 20~25 周(中期)及妊娠 35~40 周(晚期)行血脂检查的孕妇。排除标准:(1)合并严重心肝肾功能障碍以及其他内科疾病;(2)1 型或 2 型糖尿病、孕前糖尿病、遗传性代谢性疾病;(3)最近 30 d 内使用过可能影响脂质水平的药物,包括皮质类固醇等。其中 GDM 孕妇无需使用胰岛素控制血糖的 53 例为观察组 A1,GDM 孕妇需使用胰岛素控制血糖的 43 例为观察组 A2,正常孕妇 49 例为对照组。

记录孕妇年龄、孕龄、孕前体质量指数(BMI)、胎儿体脂量等。观察组 A2 的 BMI 与对照组及观察组 A1 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),因此将 BMI < 25 kg/m² 赋值为 0,BMI ≥ 25 kg/m² 赋值为 1,进行二分类 logistic 回归分析。3 组孕妇孕龄、胎儿体脂量、巨大儿数等一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1),具有可比性。

表 1 3 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	年龄/岁	BMI/ (kg/m ²)	胎儿 体脂量/g	孕龄/d
对照组	49	29.1 ± 4.4	22.2 ± 2.2	3 307.2 ± 400.5	275.6 ± 8.6
观察组 A1	53	30.9 ± 4.1 *	22.4 ± 3 *	3 452.4 ± 473.1	275.3 ± 9.2
观察组 A2	43	30.6 ± 3.2	24.0 ± 3.3 **#	3 470.3 ± 434.1	268.4 ± 9.4 **#
F	—	2.93	5.40	2.00	9.20
P	—	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01
MS _{组内}	—	15.729	8.153	191 919.984	81.717

与对照组比较 * $P < 0.05$;与观察组 A1 组比较# $P < 0.05$

1.2 生化指标

孕妇经过 10~12 h 禁食后采集血样检测 TG、TC、HDL-C、LDL-C、脂蛋白 a、载脂蛋白(Apo) A1 和 ApoB,脂质指标在妊娠中晚期进行评估;妊娠 20~25 周(中期);妊娠 35~40 周(晚期)。于妊娠 24~28 周做葡萄糖耐量试验:采集血样查空腹血糖,5 min 内服下 200 mL 左右葡萄糖水(含 75 g 无水葡萄糖)后分别在 1 h、2 h 后采集血样测血糖。使用贝克曼库尔特全自动生化分析仪(UniCel Dx-C 800 Synchron)及相应配套试剂盒测定。

1.3 统计学方法

采用单因素方差分析(采用 S-N-K 检验)、logistic 回归分析及 ROC 曲线分析。

2 结果

2.1 3 组血脂情况比较

观察组 A2 孕中期的 TG、HDL-C、ApoA1、脂蛋白 a 及孕晚期的 TC、TG、HDL-C、ApoA1 与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$),观察组 A1 孕中期的 HDL-C、ApoA1、脂蛋白 a 及孕晚期的 ApoA1、HDL-C 与观察组 A2 比较差异有统计学意义($P < 0.01$)(见表 2)。

2.2 logistic 回归分析各因素与孕期发生 A2 型 GDM 的关系

孕中期的 TG、HDL-C、ApoA1、脂蛋白 a 及孕晚期的 TC、TG、HDL-C、ApoA1 作为自变量,以发生 A2 型 GDM 作为因变量,调整 BMI 影响后,行 logistic 回归分析,结果显示孕晚期 TC 为孕期发生 A2 型 GDM 的危险因素,孕中期 ApoA1、孕晚期 HDL-C 为孕期发生 A2 型 GDM 的保护因素($P < 0.01$)(见表 3)。根据 ROC 曲线计算,孕中期 ApoA1、孕晚期 TC 及孕晚期 HDL-C 在联合预测孕期发生 A2 型 GDM 中,曲线下面积为 0.869,95% CI 为 0.795~0.943,具有较高预测可信度($P < 0.05$)。

3 讨论

妊娠期间的血脂水平从妊娠 9~13 周开始升高,随妊娠进展逐渐上升,31~36 周达到高峰,维持

高水平至分娩,于产后 24 h 显著下降,4~6 周后恢复至正常水平^[10]。母体脂质是决定胎儿脂肪量的重要因素,在妊娠中晚期,母体表现为高胰岛素血症

和胰岛素抵抗,这是一种机制导致脂肪组织破坏和随后的高 TG 血症从而满足胎儿生长的需要。

表 2 3 组血脂值比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	ApoA1/ (g/L)	Apo B/ (g/L)	脂蛋白 a/ (mg/L)
孕中期								
对照组	49	6.2 ± 1.0	3.0 ± 1.5	2.5 ± 0.7	3.5 ± 0.9	2.4 ± 0.4	1.3 ± 0.3	149.5 ± 113.5
观察组 A1	53	6.1 ± 1.1	3.3 ± 1.2	2.2 ± 0.5*	3.5 ± 1.0	2.4 ± 0.3	1.3 ± 0.3	150.8 ± 133.4
观察组 A2	43	6.1 ± 1.3	3.8 ± 1.9*	2.0 ± 0.5**	3.4 ± 1.3	2.0 ± 0.4***	1.4 ± 0.3	230.3 ± 180.1***
F	—	0.13	3.15	8.87	0.13	18.01	1.68	4.75
P	—	>0.05	<0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.05
MS _{组内}	—	1.281	2.356	0.331	1.140	0.134	0.09	20 464.997
孕晚期								
对照组	49	5.8 ± 1.0	3.4 ± 1.1	2.2 ± 0.5	3.5 ± 0.9	2.4 ± 0.4	1.4 ± 0.4	156.6 ± 127.9
观察组 A1	53	6.6 ± 1.7*	4.3 ± 1.9*	2.0 ± 0.5*	3.9 ± 1.2	2.5 ± 0.4	1.6 ± 0.4*	197.0 ± 211.6
观察组 A2	43	6.4 ± 1.6*	4.4 ± 2.3*	1.7 ± 0.4***	3.6 ± 1.4	2.1 ± 0.5***	1.5 ± 0.4	211.1 ± 164.0
F	—	4.02	4.43	12.9	1.6	10.72	3.18	1.26
P	—	<0.05	<0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.05	>0.05
MS _{组内}	—	2.154	3.296	0.223	1.381	0.187	0.160	29 881.076

q 检验:与对照组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与观察组 A1 组比较## $P < 0.01$

表 3 logistic 回归分析各因素与孕期发生 A2 型 GDM 的关系

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
孕中期					
Apo A1	-2.553	0.864	8.734	<0.01	0.078(0.014 ~ 0.423)
孕晚期					
TC	1.087	0.318	11.694	<0.01	2.965(1.590 ~ 5.527)
孕晚期					
HDL-C	-2.601	0.864	9.050	<0.01	0.074(0.014 ~ 0.404)
BMI	-1.230	0.732	2.824	>0.05	0.292(0.070 ~ 1.227)

然而在患有 GDM 的孕妇中,外周血中胰岛素抵抗更为显著。关于 GDM 孕妇的血脂异常情况的报道是非常多样化。IIMURA 等^[9]报道对日本 842 例 GDM-孕妇及 319 例 GDM + 孕妇进行回顾性队列研究,在孕 20~28 周检测 TG、TC、LDL-C、HDL-C、ApoB、ApoB48、ApoA1 和 ApoC-III 值比较,2 组比较差异均无统计学意义。WANG 等^[8]研究表明 GDM 组 TG、TG/HDL-C 比值高,与对照组比较差异均有统计学意义。而 TC、LDL-C 值在 GDM 孕妇及正常孕妇中比较无统计学意义。本研究发现观察组 A1 与对照组比较,孕中期的 HDL-C 及孕晚期的 TC、TG、HDL-C 差异有统计学意义,而观察组 A2 较观察组 A1 的脂质谱发生了显著的变化,观察组 A2 与对照组的孕中期的 TG、HDL-C、ApoA1、脂蛋白 a 及孕

晚期的 TC、TG、HDL-C、ApoA1 各值比较均有统计学意义,其中 TG、HDL-C 及 ApoA1 值从孕中期开始就存在显著差异。本研究 GDM 组(A1 组与 A2 组)与对照组的血脂比较结果,与既往研究结果的差异可能是由于本研究与其他研究之间选择不同的方法导致;本课题组将 GDM 孕妇根据是否需要使用胰岛素控制血糖分为观察组 A1 及观察组 A2;LAYTON 等^[7]将 GDM 分成胰岛素敏感性缺陷组和胰岛素分泌缺陷组,WANG 等^[8]实验 GDM 组是 OGTT + 孕妇,包括饮食控制及需要胰岛素控制血糖的孕妇,IIMURA 等^[9]在孕 20~28 周进行 50 g 葡萄糖负荷试验筛查出 GCT + 孕妇,然后通过 OGTT 将其分为 GDM + 组及 GDM-组进行血脂比较。但是在大多数研究中,GDM 组的 HDL-C 水平显著降低与本研究一致^[7-8,11]。本研究中观察组 A1 及观察组 A2 的血脂比较的差异,认为可能是血糖波动引起了血脂的质和量的分布变化,造成 A1 型 GDM 和 A2 型 GDM 孕妇外周血循环中血脂的不一致。因此严密管理孕妇血糖至关重要,它同样对孕妇血脂水平的调控起到积极的作用。

国内外已有研究探讨孕早期血脂对 GDM 发生的影响,其结果均提示孕早期高水平的 TG 是 GDM 发生的危险预测因素^[12-13]。本研究通过 logistic 回归分析及 ROC 曲线分析发现孕中期 ApoA1、孕晚期

TC 及孕晚期 HDL-C 联合预测 A2 型 GDM 发病, 具有较高预测可信度, 联合检测曲线下面积为 0.869。ApoA1 是 HDL-C 颗粒的主要结构蛋白组分, 具有多效性生物功能以及抗炎特性。WU 等^[14] 通过建立胰岛素抵抗的孕鼠模型, 表明 ApoA1 通过增加脂肪组织和骨骼肌的胰岛素敏感性从而抑制妊娠诱导的胰岛素抵抗, 是降低 GDM 发生的潜在指标。新近研究^[15] 表明 TG/HDL-C 比值对 GDM 的诊断及预测具有较高的敏感性, 可能是本研究的样本量较小, 导致在 TG 和 A2 型 GDM 之间没有联系。此外本研究仅仅对孕中期及孕晚期的血脂水平进行了相应的研究, 并未对孕早期的血脂水平进行统计分析, 这是本课题组进一步研究方向。此外 ApoA1、TC 及 HDL-C 与 A2 型 GDM 的具体机制还有待于进一步探究。

综上, 在妊娠中晚期, 与正常孕妇比较, A2 型 GDM 孕妇的脂质谱发生了显著的变化, 孕晚期 TC 为孕期发生 A2 型 GDM 的危险因素, 孕中期 ApoA1、孕晚期 HDL-C 为孕期发生 A2 型 GDM 的保护因素, 通过联合孕中期 ApoA1、孕晚期 TC 及孕晚期 HDL-C 指标可以预测孕期 A2 型 GDM 的发生, 具有较高可信度。因此在临床中因重视血脂指标的变化, 以及早发现 and 干预 A2 型 GDM, 从而降低其引起的相关不良结局的发生, 改善母儿预后。

[参 考 文 献]

- [1] Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(2):e49.
- [2] ZHU Y, ZHANG C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes; a global perspective [J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(1):7.
- [3] MCINTYRE HD, CATALANO P, ZHANG C, *et al.* Gestational diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):47.
- [4] LEIVA A, GUZMÁN-GUTIÉRREZ E, CONTRERAS-DUARTE S, *et al.* Adenosine receptors: Modulators of lipid availability that are controlled by lipid levels [J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 55:26.
- [5] HERRERA MARTÍNEZ A, PALOMARES ORTEGA R, BAHAMONDES OPAZO R, *et al.* Hyperlipidemia during gestational diabetes and its

relation with maternal and offspring complications [J]. *Nutr Hosp*, 2018, 35(3):698.

- [6] DONG Y, CHAUHAN M, BETANCOURT A, *et al.* Adipose tissue inflammation and adrenomedullin overexpression contribute to lipid dysregulation in diabetic pregnancies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(10):3810.
- [7] LAYTON J, POWE C, ALLARD C, *et al.* Maternal lipid profile differs by gestational diabetes physiologic subtype [J]. *Metabolism*, 2019, 91:39.
- [8] WANG J, LI Z, LIN L. Maternal lipid profiles in women with and without gestational diabetes mellitus [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(16):e15320.
- [9] HIMURA Y, MATSUURA M, YAO Z, *et al.* Lack of predictive power of plasma lipids or lipoproteins for gestational diabetes mellitus in Japanese women [J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(6):640.
- [10] OOSTVOGELS AJJM, BUSSCHERS WB, SPIERINGS EJM, *et al.* Pre-pregnancy weight status, early pregnancy lipid profile and blood pressure course during pregnancy: the ABCD study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5):e0177554.
- [11] JIN WY, LIN SL, HOU RL, *et al.* Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16:60.
- [12] LI G, KONG L, ZHANG I, *et al.* Early pregnancy maternal lipid profiles and the risk of gestational diabetes mellitus stratified for body mass index [J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(6):712.
- [13] PAZHOHAN A, REZAEI MORADALI M, PAZHOHAN N, *et al.* Association of first-trimester maternal lipid profiles and triglyceride-glucose index with the risk of gestational diabetes mellitus and large for gestational age newborn [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(7):1167.
- [14] WU BJ, SUN Y, ONG KL, *et al.* Apolipoprotein A-I protects against pregnancy-induced insulin resistance in rats [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6):1160.
- [15] BARAT S, GHANBARPOUR A, BOUZARI Z, *et al.* Triglyceride to HDL cholesterol ratio and risk for gestational diabetes and birth of a large-for-gestational-age newborn [J]. *Caspian J Intern Med*, 2018, 9(4):368.

(本文编辑 刘梦楠)