

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.30.031

饮食疗法对妊娠期糖尿病孕妇血脂代谢动态变化的研究*

张凌燕¹ 刘 陶² 王绿娅³ 蔺 洁^{4△} 赵淑霞^{1△}

(1 首都医科大学附属北京怀柔医院妇产科 北京 101400; 2 首都医科大学附属北京安贞医院妇产科 北京 100029;

3 首都医科大学附属北京安贞医院 - 北京市心肺血管疾病研究所 心血管生物研究室 北京 100029;

4 首都医科大学附属北京安贞医院 - 北京市心肺血管疾病研究所 动脉硬化研究室 北京 100029)

摘要 目的:探讨脂代谢紊乱在妊娠期糖尿病(GDM)中的作用,为妊娠期糖尿病的预防及指导临床干预提供理论依据。**方法:**观察妊娠期糖尿病患者和糖耐量正常孕妇血脂水平及胰岛素抵抗程度差异,分析妊娠期糖尿病患者饮食治疗前后的血脂及炎症标志物的动态变化,于孕 12W、24W 及 36W 分别抽取两组孕妇空腹静脉血,测定糖、脂代谢指标及炎症标志物水平,计算血浆致动脉粥样硬化指数(atherogenic index of the plasma, AIP);应用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛素分泌功能指数(HBCI),评价胰岛素抵抗指数(IR)程度及胰岛功能。**结果:**① GDM 组的 C 肽、FINS、HOMA-IR 明显高于糖耐量正常组(normal glucose tolerance, NGT)组($p<0.05$), GDM 组 HBCI 指数低于 NGT 组($p<0.05$)。② 干预组与对照组比较, 12W 时, TC、TG、HDL、LDL 差异均无统计学意义($p>0.05$); 24W 及 32W 差异均有统计学意义($p<0.05$), 均较对照组高。③ 对 GDM 组中 TC、TG、HDL、LDL、AIP、hs-CRP、N 及 WBC 值进行分析, TG、TC、LDL、AIP、hs-CRP、N 及 WBC 值 24W 较 36W 及 12W 高 ($p<0.05$); HDL 水平 24W 较 36W 及 12W 低 ($p<0.05$)。④ NGT 组中 TG、TC、LDL、AIP、hs-CRP、N 及 WBC 值 36W 较 24W 及 12W 高 ($p<0.05$); HDL 水平 36W 较 24W 及 12W 高 ($p<0.05$)。**结论:**GDM 孕妇存在着明显的胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌功能受损。GDM 孕妇合并较正常妊娠更为严重的炎症反应,血脂水平明显升高,饮食治疗后对改善 IR 有益,提示在妊娠期糖尿病患者中,通过适当的饮食治疗进而对血糖及血脂的调整可以显著减少母儿并发症。

关键词:妊娠期糖尿病;胰岛素抵抗;饮食治疗;血糖;血脂**中图分类号:** R714.256 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)30-5933-07

Dietary Treatment of Pregnant Women with Gestational diabetes Mellitus's Dynamic Change of Lipid Metabolism*

ZHANG Ling-yan¹, LIU Tao², WANG Lu-ya³, LIN Jie^{4△}, ZHAO Shu-xia^{1△}

(1 Capital Medical University affiliated Beijing Huai Rou Hospital Department of gynaecology and obstetrics, Beijing, 101400, China;

2 Capital Medical University affiliated Beijing An Zhen Hospital Department of gynaecology and obstetrics, Beijing, 100029, China;

3 Capital Medical University affiliated Beijing An Zhen Hospital, Beijing cardiovascular disease research institute,

Laboratory of cardiovascular biology, Beijing, 100029, China; 4 Capital Medical University affiliated Beijing An Zhen Hospital, Beijing cardiovascular disease research institute, Laboratory of arteriosclerosis, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the role of lipid metabolism in gestational diabetes mellitus, and provide a theoretical basis for the prevention and clinical gestational diabetes intervention. **Methods:** Observation of patients with gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in normal maternal serum lipids and insulin resistance (IR) degree difference, dynamic changes of serum lipids and markers of inflammation were detected before and after pregnancy diet therapy for patients with diabetes, at 12 weeks of pregnancy, 24 weeks and 36 weeks respectively draw fasting venous blood from two group pregnant women, determination of serum saccharide, lipid metabolism and inflammatory markers, calculation of atherogenic index of plasma (atherogenic index of the plasma, AIP); insulin resistance index of steady-state model (HOMA-IR) and insulin secretion index (HBCI), evaluation of insulin resistance index (IR) and islet function. **Results:** (1) C peptide, FINS, HOMA-IR in GDM group was significantly higher than that in the normal glucose tolerance group (normal glucose tolerance, NGT) group ($p<0.05$), group GDM HBCI index lower than that of group NGT ($p<0.05$). (2) Between the intervention group and the control group, at 12 weeks, TC, TG, HDL, LDL were not statistically significant ($p>0.05$); 24 weeks and 32 weeks. the differences were statistically significant ($p<0.05$) higher than the control group. (3) In group GDM, TG, TC, HDL, LDL, AIP, hs-CRP, N and WBC value were analyzed, TG, TC, LDL, AIP, hs-CRP, N and WBC values of 24 weeks compared with 36 weeks and 12 weeks ($p<0.05$); high level of HDL 24 weeks compared with 36 weeks and 12 weeks low ($p<0.05$). (4) In NGT group

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81170793, 81370443);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2009-3-45)联合资助项目

作者简介:张凌燕(1985-),女,硕士研究生,研究方向:妇科内分泌,电话:010-64456686, E-mail: zhanglingyanmang@126.com

△ 通讯作者:赵淑霞, E-mail: zhaoshuxiajia@sina.com; 蔺洁, E-mail: linjie1998@126.com

(收稿日期:2016-12-30 接受日期:2017-01-27)

TG, TC, LDL, AIP, hs-CRP, N and WBC values of 36 weeks compared with 24 weeks and 12 weeks ($p < 0.05$) are higher; higher level of HDL 36 weeks compared with 24 weeks and 12 weeks ($p < 0.05$). **Conclusion:** There is a serious insulin resistance and beta cells was significantly impaired secretory function in GDM pregnant women than normal pregnancy women. GDM of pregnant women with more severe inflammatory response, blood lipid levels than normal pregnancy women, which is positively correlated with IR. Diet therapy was benefit to ameliorate of IR, through diet therapy to adjust on blood glucose and lipid can significantly reduce the complications of mothers and infants.

Key words: Gestational diabetes; Insulin resistance; Dietary therapy; Blood glucose; Lipid

Chinese Library Classification(CLC): R714.256 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)30-5933-07

前言

高血糖是公认的致动脉粥样硬化(AS)危险因素,其中血脂异常,特别是 LDL 颗粒直径的缩小起到了不容忽视的作用, TG 升高和 LDL 颗粒直径的变小不仅是晚期 2 型糖尿病的表现,也是妊娠期新诊断 2 型糖尿病患者血脂异常的特征性表现。因此,脂代谢异常为研究妊娠期糖尿病(GDM)的早期发病机制提供了独特的视角,本研究拟观察妊娠期糖尿病患者和糖耐量正常者孕妇血脂水平及胰岛素抵抗程度的差异,分析妊娠期糖尿病患者饮食治疗前后的血脂及炎症标志物的动态变化,探讨脂代谢紊乱在妊娠期糖尿病中的作用,为妊娠期糖尿病的预防及指导临床干预提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选取 2011 年 12 月至 2012 年 7 月在我院确定早孕并做常规产检、在本院分娩的初产妇中选取确认为妊娠糖尿病孕妇 19 例为干预组,于孕 24W 进行饮食干预 12W;根据血糖控制情况分为两组:经饮食+运动治疗后血糖控制理想者为 A1 组,即餐前血糖 ≤ 5.3 mmol/L,1hBG(餐后 1h 血糖) < 7.8 mmol/L,2hBG(餐后 2h 血糖) < 6.7 mmol/L;经饮食控制后,血糖控制不理想者需用饮食+运动+胰岛素治疗者为 A2 组,包括:1 型糖尿病,饮食指导 1W 内出现 ≥ 3 次 FBG(空腹血糖) ≥ 5.8 mmol/L 或(和)2hBG ≥ 6.7 mmol/L,GDM 诊断孕周早、血糖水平高及 GDM 诊断晚、治疗晚者。选取同期正常孕妇 24 例为对照组常规饮食。两组年龄 20~35 岁,孕前体质量(BMI)均在正常范围内,均为妊娠 28W 以上的初产妇。两组孕妇均无烟酒等不良嗜好,既往无高血压、心脏病、内分泌代谢性疾病及肝脏、肾脏病史,无感染和炎症及其他妊娠合并症、并发症等。

1.2 诊断标准

参照 2010 国际妊娠并糖尿病研究协会(IADPSG)GDM 诊断标准^[1],不需行 50 g 葡萄糖负荷试验(GCT),而于孕 24~28 w^[2,3]直接行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)。诊断标准为:空腹、1 h、2 h 静脉血糖临界值分别为 5.1 mmol/L、10.0 mmol/L、8.5 mmol/L,任意一点血糖值异常即可诊断为 GDM。GDM 根据治疗方法的不同分为 2 级:A1 级(GDM 只需单纯用饮食治疗即可把血糖控制在正常范围内)和 A2 级(需加用胰岛素治疗才能把血糖控制在正常范围内的 GDM)。

1.3 纳入标准

年龄 < 35 岁;妊娠过程正常,无妊娠期糖尿病以外的妊娠

并发症及妊娠合并症,无慢性病史,初产妇,宫内单活胎,符合(IADPSG)GDM 诊断标准的 GDM 患者。

1.4 排除标准

双胎或多胎;妊娠前患有多囊卵巢综合症、心血管疾病或糖尿病,有内科合并症者;妊娠过程中发展成妊娠期糖尿病以外的妊娠并发症者;转院、流产、早产或胎死宫内者;患有妊娠期糖代谢异常但孕期应用口服降糖药物或胰岛素治疗的患者。

1.5 操作步骤

1)对所有年龄在 25 岁~35 岁的孕妇,于孕 40 d 左右进行检查,排除孕前糖尿病及其他慢性疾病,将符合条件的孕妇纳入研究。2)制定知情同意书,详细告知入组孕妇本研究的目的和方法,签署知情同意书。3)于孕 12 W 建档时抽取肘静脉血 5 mL,检查前晚禁食 8~10 h。检测 TC、TG、HDL、LDL、(高敏 C 反应蛋白)hs-CRP、空腹血糖(fasting plasmagluose, FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、N 及 WBC;同时测量当时的身高、体质量(身高体质量每人均为穿单衣情况下测 3 遍后取平均值),计算 BMI 值,静坐 15 min 后测量动脉收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。4)于孕 24W^[4]行 75 g OGTT 筛查试验,根据 OGTT 结果和纳入标准将孕妇分为两组:GDM 组(病例组)19 例和 NGT(对照组)24 例。根据血糖控制情况又将 GDM 组分为 2 组:血糖控制理想者为 A1 组,血糖控制不理想者为 A2 组。5)NGT 组和 A1 组孕妇均需填写调查问卷,排除 A2 组,对 A1 组于 24 W 确诊后进行饮食控制 12 W,并于 32 W 禁食 12 h 后于次日上午抽取肘静脉血,检查前晚禁食 8~10 h。检测 TC、TG、HDL、LDL、hs-CRP、FBG、HbA1c、FINS、N 及 WBC,计算 AIP;同时应用稳态模型^[5]胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment insulin resistance index, HOMA-IRI)及胰岛分泌功能指数(homa β -cell function index, HBCI)来评价 IR 程度及胰岛功能。6)追踪记录纳入孕妇的母亲结局:剖宫产、产后出血、急性绒毛膜炎、羊水过少、羊水过多、胎位异常及胎盘胎膜残留,并计算孕期增长体质量;新生儿结局:早产、急产、转院、新生儿黄疸、低体质量儿、胎儿生长受限(FGR)及胎儿窘迫及巨大儿,并计算新生儿旁氏指数(ponderal index, PI)。

1.6 统计学方法

实验资料以 Windows Excel 软件建立数据库,实验结果采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。检测计量数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的数据经自然对数转换后使其符合正态分布再行比较,两组间一般情况比较用 t 检验,两组母儿结局的比较采用方差分析,方差不齐时作秩和检验,组内

不同时间段的数据采用重复测量方法分析,变量间的相关性检验采用相关分析。以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDM 发病率

2011 年 12 月至 2012 年 5 月于我院分娩的孕妇共计 977

例,其中妊娠前已有糖尿病者 14 例,合并其它内外科疾病的 85 例,随访至孕中期,诊断为 GDM 的孕妇共 151 例(15.4%),排除 A2 级 GDM 患者 10 例,排除因数据缺失、失访或不确切者 55 例,符合纳入标准的病例 19 例(12.6%),所得 GDM 的发病率为 15.4%。

表 1 两组孕妇一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Two groups of patients comparison with general situation ($\bar{x} \pm s$)

Group	GDM(N=19)	NGT(N=24)	T	P
Age	29.6 $\pm$ 2.4	28.9 $\pm$ 1.7	1.02	0.316
Gestational 12 weeks, BMI/kg/m ²	27.7 $\pm$ 3.3	26.7 $\pm$ 3.5	0.82	0.418
Delivery gestational age/W	38.7 $\pm$ 1.5	39.3 $\pm$ 1.1	-1.70	0.097
Quality growth Numbers in the pregnancy/kg	15.8 $\pm$ 4.6	13.5 $\pm$ 5.1	1.90	0.034
SBP/mmHg	118.8 $\pm$ 6.5	114.9 $\pm$ 8.1	1.67	0.104
DBP/mmHg	75.4 $\pm$ 8.7	72.2 $\pm$ 6.4	1.35	0.184

2.2 GDM 组与 NGT 组间一般情况比较

($p < 0.05$); 年龄、孕 12W 的 BMI、分娩孕周及血压均无统计学

由表 1 可知:GDM 组与 NGT 组间一般情况比较结果为: 差异, p 均 > 0.05 。

GDM 组孕期体重质量增长数较 NGT 组高, 差异有统计学意义

表 2 两组血脂、血糖比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of two groups' results of blood sugar and lipid($\bar{x} \pm s$)

Items	GDM (N=19)	NGT (N=24)	T	P
TG/mmol/L	1.70 $\pm$ 1.24	1.28 $\pm$ 0.59	4.29	0.60
TC/mmol/L	4.64 $\pm$ 0.77	4.76 $\pm$ 0.67	0.04	0.83
LDL/mmol/L	2.40 $\pm$ 0.56	2.42 $\pm$ 0.67	0.28	0.60
HDL/mmol/L	1.53 $\pm$ 0.39	1.75 $\pm$ 0.29	1.67	0.20
FBG/mmol/L	4.99 $\pm$ 0.46	4.53 $\pm$ 0.31	1.69	0.20
HbA1c/%	5.36 $\pm$ 0.31	4.78 $\pm$ 0.32	0.62	0.44

2.3 GDM 组与 NGT 组基线水平血糖及血脂比较

无统计学差异($p > 0.05$)。

由表 2 可知:(孕 12W)的血脂、血糖及 hs-CRP 的比较,均

表 3 两组 C 肽、FINS、HOMA-IRI 及 HBCI 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Two groups of patients comparison with C-peptide, FINS, HOMA-IRI and HBCI($\bar{x} \pm s$)

Group	GDM (N=19)	NGT (N=24)	T	P
C-peptide /mg/L	1.85 $\pm$ 0.71	1.29 $\pm$ 0.45	3.12	0.00
FINS/ μ IU/mL	13.79 $\pm$ 5.86	9.98 $\pm$ 5.15	2.24	0.03
HOMA-IRI	3.03 $\pm$ 1.43	2.09 $\pm$ 1.23	2.28	0.03
HBCI	172.75 $\pm$ 85.93	228.00 $\pm$ 85.46	-2.07	0.04

2.4 GDM 组与 NGT 组胰岛功能比较

05)。

由表 3 可知:GDM 组的胰岛分泌功能较 NGT 组差, 胰岛素抵抗相关指标值均比 NGT 组高, 差异有统计学意义($p < 0$ 。

2.5 GDM 组与 NGT 组孕 24W OGTT 结果比较

由表 4 可知:GDM 组与 NGT 组孕 24W OGTT 结果 FPG、

表 4 两组不同时间血糖的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Two groups of patients comparison with different time of blood sugar ($\bar{x} \pm s$)

Items	GDM (N=19)	NGT (N=24)	T	P
FPG/mmol/L	4.99± 0.46	4.53± 0.31	3.03	0.03
1hFPG/mmol/L	9.52± 1.61	7.30± 1.23	2.34	0.01
2hFPG/mmol/L	8.20± 1.37	5.99± 1.13	2.20	0.00

表 5 两组不同孕周饮食治疗前后血脂 hs-CRP、N 及 WBC 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Two groups of patients comparison with lipids, hs - CRP and WBC, N at different gestational weeks before and after diet treatment ($\bar{x} \pm s$)

Items		GDM	NGT	P#	P^
TG	12W	1.96± 0.67	1.66± 0.33	<0.001	0.002
	24W	3.14± 0.81	2.12± 0.73		
	36W	2.95± 0.81	2.65± 0.90		
	P	0.031			
TC	12W	4.63± 0.63	4.24± 0.65	<0.001	0.039
	24W	5.81± 1.67	4.42± 0.73		
	36W	5.60± 1.35	4.96± 0.96		
	P	0.022			
HDL	12W	1.84± 0.28	1.81± 0.31	<0.001	0.035
	24W	1.77± 0.36	1.85± 0.36		
	36W	1.71± 0.39	1.86± 0.38		
	P	0.026			
LDL	12W	2.52± 0.53	2.37± 0.63	<0.001	0.037
	24W	3.06± 0.97	3.17± 0.75		
	36W	3.27± 0.98	3.43± 0.78		
	P	0.041			
AIP	12W	1.10± 0.44	0.95± 0.28	<0.001	0.042
	24W	1.65± 0.72	1.09± 0.54		
	36W	2.11± 0.68	1.55± 0.82		
	P	0.047			
hs-CRP	12W	1.69± 0.81	1.31± 0.53	0.001	0.046
	24W	3.45± 2.39	2.46± 2.15		
	36W	3.25± 2.57	2.61± 2.15		
	P	0.025			
N	12W	72.89± 6.29	71.30± 15.07	0.008	0.044
	24W	76.15± 4.65	74.06± 5.49		
	36W	72.26± 16.03	75.00± 17.93		
	P	0.095			
WBC	12W	92.89± 6.29	91.30± 15.07	0.010	0.050
	24W	103.79± 6.64	94.23± 7.84		
	36W	99.26± 16.03	98.49± 17.93		
	P	0.046			

* 注: P#:组内不同时间点比较;P^:组与时间的交互作用;P:GDM 组与 NGT 组比较。

*Note: P# represents the comparison with groups in different time points; P^ represents the interaction of the group and time; P represents the comparison between GDM and NGT.

1hFPG、2hPG 均有显著升高,差异有统计学意义($p<0.05$)。

2.6 两组不同孕周饮食治疗前后血脂 hs-CRP、N 及 WBC 比较 ($\bar{x}\pm s$)

由表 5 可知:GDM 组较 NGT 组的 TG、TC、LDL、AIP、hs-CRP、N 及 WBC 值均高,HDL 值降低,差异有统计学意义($p<0.05$);GDM 组与 NGT 组组内的各指标不同时间点相比,差异有统计学意义($p<0.05$);GDM 组与 NGT 组各组对 TG、TC、LDL、AIP、hs-CRP、N、HDL 及 WBC 值的作用随着时间的变化是不同的($p<0.05$)。

3 讨论

3.1 GDM 与 IR

Catalano 等^[6]发现,GDM 患者在妊娠中晚期对胰岛素的需要量与正常妊娠者无明显差异,但 GDM 患者与正常妊娠妇女相比存在着更为严重的胰岛素抵抗^[7],胰岛素敏感性下降明显,体质量正常的孕妇在孕前 3 个月其胰岛素的敏感性下降至最低点^[8],约 56%,而肥胖女性中下降约 47%,产后恢复至孕前水平。有学者认为,妊娠期糖尿病孕妇存在两种胰岛素抵抗,一种是正常孕妇晚孕期表现的生理性胰岛素抵抗,意义是减少母体糖代谢以供胎儿利用;另一种是孕前期已经存在的慢性胰岛素抵抗,从中晚孕期开始出现并可延续到产后,后者在产后更易患 2 型糖尿病(T2DM)。

本研究结果亦是如此:本研究选择孕前 BMI 正常的妊娠妇女进行比较,排除肥胖对 IR 的影响。GDM 组妇女 FINS、C 肽、HOMA-IRI、空腹血糖、餐后 1 h 血糖及餐后 2h 血糖均显著高于 NGT 组($p<0.01$),而从结果表 3 还可看到,GDM 组的 HbCI 指数明显低于正常妊娠组($p<0.01$),提示从正常妊娠发展到 GDM,随着三大代谢紊乱的逐渐进展,GDM 患者对葡萄糖刺激所表现出的 FINS 分泌反应降低,胰岛素分泌代偿功能不足,表现为 IR 不断加重,胰岛 β 细胞功能进行性减退,FINS 分泌量降低,导致 GDM 患者存在着比妊娠期生理性 IR 更为严重的 IR。此外,HbCI 指数在 GDM 孕妇中出现明显降低,究其原因主要有两方面:一是 FINS 分泌的绝对不足,从 NGT 到 GDM 的演变过程中,血糖、血脂及 FINS 均呈升高趋势,但胰岛素应激性分泌量不足以调节升高的血糖水平,表现为 FINS 的升高幅度及速度均不及血糖,即所谓的葡萄糖刺激后的 FINS 分泌(GSIS)缺陷。另一原因是 FINS 的相对不足,即异常增高的 IR。从 NGT 到 GDM,随着血糖显著升高,FINS 代偿性升高,但机体组织对 FINS 的敏感性降低,FINS 刺激性分泌更多,如此恶性循环即 IR,上述原因可能与胰岛 β 细胞功能受损有关,在 GDM 发病过程中均起到一定作用,可以单独存在,也可以同时发生,GDM 的 OGTT 异常正是由于胰岛素抵抗和胰岛素代偿性分泌功能下降两种因素作用的结果。孕前存在但未表现出来的原发性 β 细胞分泌功能异常及孕期出现的慢性的 β 细胞功能受损,将成为 GDM 孕妇产后出现 T2DM 的病理基础,但其中详细的机制尚需完善。

3.2 GDM 与炎症

胰岛素抵抗和肥胖是 GDM 发病的重要病生机制^[9,10],有研究表明:炎症反应是 IR 及肥胖的主要特征,炎症并不影响胰岛素的分泌过程,而是通过影响靶器官对胰岛素的反应性进而导

致 GDM。例如,生理学上用静脉注射葡萄糖耐量实验(glucose tolerance tests, GTTs)及血糖正常的高胰岛素血症磁夹发现:IR 和炎症标志物水平之间有着直接联系^[11-15]。炎症细胞因子如 hs-CRP、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)等可由脂肪组织分泌,其所占比例在肥胖受试者中相应升高^[16,17],并导致 IR^[18]。一项大型前瞻性研究还表明^[12]:炎症可能是肥胖和 IR 患者发生不良结局的潜在病理生理机制。例如:炎症标志物如白细胞(WBC)计数、中性粒细胞(N)百分比及 hs-CRP 的升高水平与其后期发生 T2DM、CVD 及死亡的几率相关^[19]。据报道^[20],与 IR、肥胖有关的多囊卵巢综合征患者体内炎症标志物水平也较正常对照组升高,其发生 GDM 和 T2DM 的几率也较高。相反,通过减肥、饮食治疗或胰岛素药物的应用改善 IR 后其炎症标志物水平(如 hs-CRP 及 TNF)也相应降低^[21,22]。

本研究显示:GDM 组较 NGT 组的 hs-CRP 值明显升高,差异有统计学意义($p<0.05$);且 hs-CRP 与 FINS、HOMA-IRI、C 肽及 HbCI 呈正相关,与 TG 及 HDL 呈负相关,故推测,胰岛素敏感性下降会对抗胰岛素在肝脏合成急性时相蛋白上的生理学效应,从而导致 CRP 的升高。同时,饮食治疗前,GDM 组较 NGT 组的 WBC 计数、N 百分比、hs-CRP 值及 AIP 明显升高,而 HDL 水平较 NGT 组显著降低,差异均有统计学意义。而经过饮食治疗后(孕 36W),其 WBC 计数、N 百分比、hs-CRP 值及 AIP 较治疗前(孕 24W)明显降低,而 HDL 值明显升高($p<0.05$)。本研究的结果与 Chunfang Qiu 等^[23]的一致,即血浆 hs-CRP 与 IR^[24]、高血糖、糖耐量异常^[25]、T2DM^[26]、GDM^[27]及肥胖^[28]均呈正相关,炎症可能是 IR、GDM 发生的触发因素之一,而积极有效地控制炎症有利于疾病的恢复。

3.3 GDM 与血脂

国内外^[29,30]报道:GDM 组不同孕周的 TC、TG、LDL 测定值及 TG/HDL 比值(atherogenic index of the plasma, AIP)明显高于正常妊娠组测定值($p<0.001$),HDL 测定值降低($p<0.05$),有学者认为,AIP 与 IR 及代谢综合症有关^[31,32],AIP 比其它脂蛋白能更早预测糖尿病并发现无症状的糖尿病患者,因为,TG 水平的升高往往伴随 HDL 水平的降低,有学者建议把 AIP 作为评估胰岛素抵抗的一个指标^[33,34]。也有学者^[35]指出:平均 sd-LDL 的比例在 GDM 组明显高于正常对照组,且与血糖水平、HbA1c、TG、TC 及 LDL-C 呈正相关,与 LDL 呈负相关。TG 升高和 LDL 颗粒直径的变小不仅是晚期 GDM 的表现,也是新诊断 GDM 患者血脂异常的特征性表现^[36,37]。

本研究的结果表明:饮食治疗前,GDM 组较 NGT 组的 TG、TC、LDL、显著升高、GDM 组 AIP 明显高于 NGT 组,因随着病程的发展,GDM 组的 HDL 逐渐降低,而 NGT 组逐渐升高,故其 AIP 差异亦明显加大。患者由于体内 INS 相对不足和 IR 造成长期的高血糖,使得肝脏合成 TG 的原料供应增加,清除 TG 的脂蛋白酶活性低下,是导致 TG 升高的重要原因;脂蛋白脂酶活性降低使 HDL 的生成减少,肝脂肪酶活性增加使 HDL 的分解增加,是导致 GDM 患者 HDL 减少的主要原因。多元回归分析表明:HbA1c、TG、LDL 水平升高加剧了 sd-LDL 的比例增加。经饮食治疗后,GDM 组 TG、TC、LDL 显著降低,而 HDL 值明显升高,表明饮食治疗对于控制 GDM 的进展及改善

不良预后具有重要意义。

本研究是针对北京地区孕妇所做的一项研究,且因受试点是三甲医院,主要患者来源是市区的居民,其研究结果可能存在一定偏倚,但是仍具有很大的参考价值。随着生活水平的提高,越来越多的人意识到生活方式的重要性,这不仅体现在饮食结构的改变,如从以糖脂为主要构成成分转变为以高蛋白、低糖低脂、适量果蔬、膳食纤维及少量矿物质,另外,餐后的适量运动也有助于健康的生活。本研究通过对 GDM 患者进行饮食治疗的研究旨在倡导健康的生活方式的重要性。

3.4 展望与不足

本研究得出,炎症、肥胖与 GDM 及 IR 的发病有密切关系,炎症标志物可望成为预测妊娠期糖尿病的发病风险,GDM 发病后的级别评估及 GDM 未来发展为 2 型糖尿病(T2DM)的风险评估的筛查指标,所以是否可以通过减轻体重及干预炎症标志物的水平,早期预防 GDM 发病,干预 GDM 发展?干预措施又是怎样尚待进一步研究发现,且其应用于临床还需进一步大样本研究进行验证。

参考文献(References)

- [1] Jenum A K, Morkrid K, Sletner L, et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(2): 317-324
- [2] Weinert L S. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy: comment to the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): e97; author reply e98
- [3] Alberti K G, Zimmet P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553
- [4] Grewal E, Kansara S, Kachhawa G, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus at 24 to 28 weeks of gestation by using first-trimester insulin sensitivity indices in Asian Indian subjects[J]. *Metabolism*, 2012, 61(5): 715-720
- [5] Coughlan M T, Oliva K, Georgiou H M, et al. Glucose-induced release of tumour necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2001, 18(11): 921-927
- [6] Catalano P M, Tyzbir E D, Roman N M, et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 165(6 Pt 1): 1667-1672
- [7] Okereke N C, Huston-Presley L, Amini S B, et al. Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287(3): E472-479
- [8] Lesser K B, Carpenter M W. Metabolic changes associated with normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus[J]. *Semin Perinatol*, 1994, 18(5): 399-406
- [9] Dong K, Ni H, Wu M, et al. ROS-mediated glucose metabolic reprogram induces insulin resistance in type 2 diabetes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016
- [10] Barr A, Bentley R, Simpson J A, et al. Associations of public transport accessibility with walking, obesity, metabolic syndrome and diabetes[J]. *Journal of Transport & Health*, 2016, 3(2): 141-153
- [11] Festa A, D'agostino R, Jr., Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)[J]. *Circulation*, 2000, 102(1): 42-47
- [12] Tatsch E, De Carvalho J A, Hausen B S, et al. Oxidative DNA damage is associated with inflammatory response, insulin resistance and microvascular complications in type 2 diabetes [J]. *Mutat Res*, 2015, 782: 17-22
- [13] Weyer C, Yudkin J S, Stehouwer C D, et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 161(1): 233-242
- [14] 刘涛, 王辉山, 陶登顺, 等. 阿托伐他汀早期干预对 2 型糖尿病合并高血压患者血脂及炎症因子水平的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(33): 6491-6493+6579
- [15] Liu Tao, Wang Hui-shan, Tao Deng-shun, et al. Effect of Early Atorvastatin Intervention on Blood Lipid and Inflammatory Factors of Patients with Type 2 Diabetes and Hypertension [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 15(33): 6491-6493+6579
- [15] Hotamisligil G S, Shargill N S, Spiegelman B M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance[J]. *Science*, 1993, 259(5091): 87-91
- [16] Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998 83(3): 859-862
- [17] Nayak M, Eekhoff M E, Peinhaupt M, et al. Cytokines and their association with insulin resistance in obese pregnant women with different levels of physical activity[J]. *Cytokine*, 2016, 77: 72-78
- [18] Pradhan A D, Cook N R, Buring J E, et al. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(4): 650-655
- [19] Kelly C C, Lyall H, Petrie J R, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(6): 2453-2455
- [20] Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2003, 289(14): 1799-1804
- [21] Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year [J]. *Circulation*, 2002, 105(7): 804-809
- [22] Qiu C, Sorensen T K, Luthy D A, et al. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2004, 18(5): 377-384
- [23] Han T S, Sattar N, Williams K, et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study[J]. *Diabetes Care*, 2002,

- 25(11): 2016-2021
- [24] Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(12): 1835-1839
- [25] Mazidi M, Karimi E, Rezaie P, et al. Treatment with GLP1 receptor agonists reduce serum CRP concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Journal of Diabetes and Its Complications*
- [26] Wolf M, Sandler L, Hsu K, et al. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 819-824
- [27] Babaei Z, Moslemi D, Parsian H, et al. Relationship of obesity with serum concentrations of leptin, CRP and IL-6 in breast cancer survivors[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2015, 27(4): 223-229
- [28] Kern Pessoa V N, Rodacki M, Negrato C A, et al. Changes in lipid profile after treatment of women with gestational diabetes mellitus[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(2): 350-355
- [29] Tan M H, Johns D, Glazer N B. Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Chem*, 2004, 50(7): 1184-1188
- [30] 王荣欣, 秦俭, 胡水清, 等. 自身免疫性胰腺炎的胰腺外表现 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 17(17): 3360-3362
Wang Rong-xin, Qin Jian, Hu Shui-qing, et al. Extraintestinal Manifestations of Autoimmune Pancreatitis [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 17(17): 3360-3362
- [31] Li C, Ford E S, Meng Y X, et al. Does the association of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with fasting serum insulin differ by race/ethnicity?[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2008, 7: 4
- [32] Zahn D, Tug S, Wenzel M, et al. Glucose metabolism and self-regulation - Is insulin resistance a valid proxy of self-control?[J]. *Personality and Individual Differences*
- [33] Lee W, Min W K, Chun S, et al. Low-density lipoprotein subclass and its correlating factors in diabetics [J]. *Clin Biochem*, 2003, 36(8): 657-661
- [34] 任利民, 高鑫, 林震东, 等. 新诊断 2 型糖尿病血脂谱特点及低密度脂蛋白颗粒直径的影响因素分析 [J]. 复旦学报 (医学版), 2008, (02): 282-285
Ren Li-Min, Gao Xin, Lin Huan-dong, et al. Dyslipidemia feature of newly diagnosed type 2 diabetes and influential factors of low density lipoprotein size[J]. *Fudan Univ J Med Sci*, 2008, 35(2): 282-285

(上接第 5865 页)

- [12] Lindberg MF, Rustøen T, Miasowski C, et al. The relationship between pain with walking and self-rated health 12 months following total knee arthroplasty: a longitudinal study [J]. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2017, 18(1): 75
- [13] Lefevre N, Klouche S, de Pamphilis O, et al. Peri-articular local infiltration analgesia versus femoral nerve block for postoperative pain control following anterior cruciate ligament reconstruction: Prospective, comparative, non-inferiority study[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2016, 102(7): 873-877
- [14] Ma J, Zhang W, Yao S. Liposomal bupivacaine infiltration versus femoral nerve block for pain control in total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Surg*, 2016, 36 (Pt A): 44-55
- [15] 戴国华, 杨晓峰, 谭克益. 超声引导下神经阻滞应用于全膝关节置换术后镇痛效果分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(13): 62-63
Dai Guo-hua, Yang Xiao-feng, Tan Ke-yi. Analysis of the effect of ultrasound guided nerve block on postoperative analgesia after total knee arthroplasty [J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2016, 19(13): 62-63
- [16] Moussa ME, Lee YY, Westrich GH, et al. Comparison of Revision Rates of Non-modular Constrained Versus Posterior Stabilized Total Knee Arthroplasty: a Propensity Score Matched Cohort Study[J]. *HSS J*, 2017, 13(1): 61-65
- [17] Yu B, He M, Cai GY, et al. Ultrasound-guided continuous femoral nerve block vs continuous fascia iliaca compartment block for hip replacement in the elderly: A randomized controlled clinical trial (CONSORT)[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(42): e5056
- [18] Alzeftawy AE, El-Daba AA. Cold bupivacaine versus magnesium sulfate added to room temperature bupivacaine in sonar-guided femoral and sciatic nerve block in arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction surgery [J]. *Anesth Essays Res*, 2016, 10(3): 667-673
- [19] 李涓, 程智刚. 采用血栓弹力图评估不同麻醉方式对膝关节置换术患者血液凝固动态变化的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(16): 114-117
Li Juan, Cheng Zhi-gang. Evaluation of different anesthesia methods on coagulation function in knee replacement patients during perioperative period using thrombelastography[J]. *Chinese Journal of Modern Medicine*, 2016, 26(16): 114-117
- [20] Fu MC, McLawhorn AS, Padgett DE, et al. Hypoalbuminemia Is a Better Predictor than Obesity of Complications After Total Knee Arthroplasty: a Propensity Score-Adjusted Observational Analysis[J]. *HSS J*, 2017, 13(1): 66-74
- [21] 耿玮, 张志刚, 皮斌, 等. 血栓弹力图与传统凝血检查监测围关节置换期的凝血状态[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(48): 7709-7716
Geng Wei, Zhang Zhi-gang, Pi Bin, et al. Thrombelastography and conventional coagulation test for monitoring the perioperative coagulation state after joint arthroplasty[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2015, 19(48): 7709-7716