

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170725.001

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170725.0906.002.html>

围产期营养门诊对妊娠期糖尿病患者胰岛素敏感性、胎盘及脂肪组织中炎症反应的影响

冯咏梅

(四川省自贡市第三人民医院妇产科, 四川 自贡 643020)

[摘要] **目的:** 研究围产期营养门诊对妊娠期糖尿病患者胰岛素敏感性、胎盘及脂肪组织中炎症反应的影响。**方法:** 选择2014年5月~2016年10月期间在自贡市第三人民医院诊断为妊娠期糖尿病的患者, 随机分为两组, 观察组接受围产期营养门诊干预, 对照组接受常规干预。干预前后分别进行OGTT实验并测定葡萄糖、胰岛素含量, 计算胰岛素敏感性指标; 干预后采集胎盘组织和脂肪组织, 检测炎症反应细胞因子的表达量。**结果:** 观察组患者干预后3、6周时的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平显著低于干预前($P < 0.05$), 胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)、混合胰岛素敏感度(ISIcomp)、修正的胰岛 β 细胞功能指数(MBCI)水平显著高于干预前($P < 0.05$), 对照组患者干预后3、6周时的HOMA-IR、HOMA- β 、ISIcomp、MBCI水平与干预前比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 干预后, 观察组患者胎盘组织和脂肪组织中白介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、Chemerin、Leptin、Resistin的mRNA表达量均显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** 围产期营养门诊能够改善妊娠期糖尿病患者的胰岛素敏感性, 并抑制胎盘组织、脂肪组织中的炎症反应。

[关键词] 妊娠期糖尿病; 营养门诊; 胰岛素敏感性; 炎症反应

[中图分类号] R714.2; R587.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1934-04

Effect of perinatal nutrition clinic on insulin sensitivity as well as inflammatory response in placenta and adipose tissue in patients with gestational diabetes

FENG Yong-mei

(Department of Obstetrics and Gynecology, Zigong Third People's Hospital in Sichuan Province, Zigong City, Sichuan Province, 643020)

[Foundation Project]: This study is supported by Research Project of Science and Technology Bureau in Zigong City (grant No. 2016110).

[Author]: FENG Yong-mei (1974-), Female, Sichuan Zigong, Tel: 13890055282, E-mail: 2321966249@qq.com.

Received: 2017-07-04 Revised: 2017-07-10

JHMC, 2017; 23(14): 1934-1937

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To study the effect of perinatal nutrition clinic on insulin sensitivity as well as inflammatory response in placenta and adipose tissue in patients with gestational diabetes. **Methods:** Patients who were diagnosed with gestational diabetes in Zigong Third People's Hospital between May 2014 and December 2016 were selected and randomly divided into two groups; the observation group received perinatal nutrition clinic intervention, and the control group accepted routine intervention. The OGTT experiment was conducted before and after the intervention to determine the glucose and insulin levels and calculate the insulin sensitivity index; after the intervention, the placenta tissue and adipose tissue were collected to detect

[基金项目] 自贡市科技局课题项目(2016110)

[作者简介] 冯咏梅(1974-), 女, 四川自贡人, 电话: 13890055282, Email: 2321966249@qq.com。

[收稿日期] 2017-07-04 [修回日期] 2017-07-10 网络出版时间: 2017-07-25 09:06:22

the expression of inflammatory response cytokines. **Results:** HOMA-IR levels of observation group 3 weeks and 6 weeks after intervention were significantly lower than those before intervention ($P < 0.05$) while HOMA- β , ISIcomp and MBCI levels were significantly higher than those before intervention ($P < 0.05$), and HOMA-IR, HOMA- β , ISIcomp and MBCI levels of control group 3 weeks and 6 weeks after intervention were not significantly different from those before intervention ($P > 0.05$); after intervention, IL-1 β , TNF- α , Chemerin, Leptin and Resistin mRNA expression in placenta tissue and adipose tissue of observation group were significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Perinatal nutrition clinic can improve the insulin sensitivity and inhibit the inflammatory response in placenta tissue and adipose tissue in patients with gestational diabetes.

[KEY WORDS] Gestational diabetes; Nutrition clinic; Insulin sensitivity; Inflammatory response

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期常见的并发症之一,具体表现为妊娠期间发生或首次发现的糖代谢异常,会对孕妇和胎儿均造成较大危害^[1-3]。GDM患者发生妊娠期高血压、羊水过多、产褥期感染等并发症的风险显著增加,而胎儿发生畸形、难产以及新生儿低血糖、高血糖的风险也相应增加^[4]。胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞分泌缺陷是GDM患者的基本病理特征,而炎症反应过度激活被认为与胰岛素敏感性的变化密切相关^[5]。营养干预是GDM患者治疗的首选措施,在营养干预效果不佳的情况下可考虑启动胰岛素治疗^[6]。我科于2014年开始开设围产期营养门诊,由专业助产士在门诊对GDM患者进行围产期营养干预。为了明确围产期营养门诊在GDM治疗中的应用价值,本文具体分析了围产期营养门诊对GDM患者胰岛素敏感性、胎盘及脂肪组织中炎症反应的影响。

1 资料与方法

1.1 GDM患者的一般资料

选择2014年5月~2016年10月期间在自贡市第三人民医院诊断为GDM的患者,诊断标准如下:妊娠24~28周时OGTT实验空腹血糖 > 5.1 mmol/L,服糖后1 h血糖 > 10.0 mmol/L,服糖后2 h血糖 > 8.5 mmol/L。共入组78例患者,采用随机数表法分为两组,每组各39例。观察组患者年龄25~34岁,确诊时孕周25~28周,初产妇22例、经产妇17例;对照组患者年龄23~32岁,确诊时孕周24~28周,初产妇23例、经产妇16例。两组患者一般资料的比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 围产期营养门诊干预方法

对照组患者进行常规孕期干预,观察组患者由助产士进行围产期营养门诊干预,方法如下:首先对患者的膳食情况进行评估,并使用软件计算患者的能量需求并制定食谱,向患者宣教食谱并告知患者食物热量换算的方法;督促患者进

行孕期运动,包括步行、健身操、自行车等,每次运动均在进餐后30 min后进行,持续30~40 min;指导患者自行监测血糖,测定空腹血糖及三餐后2 h血糖并记录于血糖表。

1.3 胰岛素敏感性的评估方法

采用稳态模型评估法(homeostasis model assessment, HOMA)计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β);按照公式 $10\ 000 \sqrt{\text{FPG_FINS_G_I}}$ 计算混合胰岛素敏感度(insulin sensitivity index composite, ISIcomp),G和I为OGTT试验0、0.5、1、2、3 h的葡萄糖和胰岛素含量;按照公式 $(I \times G_0) / (G_{120} + G_{60} - 2G_0)$ 计算修正的胰岛 β 细胞功能指数(modified β -cell function index, MBCI),I为空腹胰岛素含量, G_0 、 G_{60} 、 G_{120} 分别为OGTT试验0、1、2 h的葡萄糖含量。

1.4 炎症因子表达量的检测方法

剖宫产过程中,采集适量大网膜脂肪组织;剖宫产后,采集适量胎盘组织。脂肪组织和胎盘组织用生理盐水清洗后放置在一80℃保存。检测时,取脂肪组织和胎盘组织,抽提组织中的RNA后反转录合成为cDNA,取cDNA样本进行荧光定量PCR扩增,检测白介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、Chemerin、Leptin、Resistin的mRNA表达量。

1.5 统计学处理

采用SPSS20.0软件录入数据并进行分析,两组间比较采用 t 检验,相关性分析采用Pearson检验。按照 $P < 0.05$ 判断差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干预前后的胰岛素敏感性指标

干预前及干预后3周、干预后6周时,两组患者胰岛素敏感性指标HOMA-IR、HOMA- β 、ISIcomp、MBCI的分析如下:两组患者干预前HOMA-IR、HOMA- β 、ISIcomp、MBCI的水平差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者干预后3周、干预后6周时的HOMA-IR水平显著低于干预前,HOMA- β 、ISIcomp、MBCI水平显著高于干预前($P < 0.05$);对照组患者干预后3周、干预后6周时的HOMA-IR、HOMA- β 、ISIcomp、MBCI水平与干预前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组干预前后胰岛素敏感性指标的变化情况($n=39, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	HOMA-IR	HOMA- β	ISIcomp	MBCI
观察组	干预前	2.98±0.42	153.74±20.25	70.28±9.35	6.94±0.93
	干预后3周	2.03±0.32* ^a	198.21±23.15* ^a	87.81±10.24* ^a	8.11±0.87* ^a
	干预后6周	1.84±0.21* ^{ab}	213.48±26.59* ^{ab}	94.51±10.94* ^{ab}	8.85±1.03* ^{ab}
对照组	干预前	3.01±0.48	155.12±17.74	70.71±9.58	6.88±0.82
	干预后3周	2.95±0.38	159.63±15.35	70.21±10.25	6.96±0.89
	干预后6周	2.91±0.31	160.24±22.57	72.72±9.38	6.91±0.81

注:观察组与对照组比较,* $P<0.05$;与组内干预前比较,^a $P<0.05$;与组内干预后3周比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 胎盘组织中炎症反应细胞因子的表达量

两组患者胎盘组织中炎症反应细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、Chemerin、Leptin、Resistin 表达量的分析如下:观察组患者胎盘组织中 IL-1 β 、TNF- α 、Chemerin、Leptin、Resistin 的 mRNA 表达量均显著低于对照组。两组患者胎盘组织中 IL-1 β 、TNF- α 、Chemerin、Leptin、Resistin 表达量的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组胎盘组织中炎症反应细胞因子的表达量比较($n=39, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β	TNF- α	Chemerin	Leptin	Resistin
观察组	0.38±0.07	0.44±0.08	0.29±0.05	0.49±0.09	0.24±0.04
对照组	1.03±0.17	1.08±0.13	1.05±0.11	0.98±0.14	1.04±0.16
<i>t</i>	16.985	11.286	25.395	10.185	27.797
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 脂肪组织中炎症反应细胞因子的表达量

两组患者脂肪组织中炎症反应细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、Chemerin、Leptin、Resistin 表达量的分析如下:观察组患者脂肪组织中 IL-1 β 、TNF- α 、Chemerin、Leptin、Resistin 的 mRNA 表达量均显著低于对照组。两组患者脂肪组织中 IL-1 β 、TNF- α 、Chemerin、Leptin、Resistin 表达量差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组脂肪组织中炎症反应细胞因子的表达量比较($n=39, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β	TNF- α	Chemerin	Leptin	Resistin
观察组	0.39±0.05	0.27±0.04	0.54±0.08	0.33±0.04	0.23±0.05
对照组	1.05±0.12	0.97±0.11	1.02±0.14	0.99±0.11	0.95±0.14
<i>t</i>	16.589	22.128	9.182	19.676	24.218
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

营养干预是 GDM 患者首选的治疗和干预方法,通过合理的营养摄入并配合以运动干预来控制血糖水平、改善胰岛素敏感性^[7-9]。本研究组织助产士开展围产期营养门诊,指导 GDM 制定孕期营养膳食方案并进行运动干预。为了明确 GDM 患者接受营养门诊干预前后胰岛素敏感性的变化情况,我们首选通过 HOMA-IR 指数来评价两组患者的胰岛素抵抗程度,由干预前后 HOMA-IR 变化情况的比较可知:观察组患者干预后的 HOMA-IR 显著低于干预前,而对照组患者干预后的 HOMA-IR 与干预前比较无差异。这就说明围产期营养门诊干预

能够减轻 GDM 患者的胰岛素抵抗程度。GDM 患者体内胰岛素敏感性的改变不仅表现为胰岛素抵抗,同时还会出现胰岛 β 细胞分泌功能的变化,主要表现为糖负荷后胰岛素分泌相对不足并伴有分泌峰值时间向后推移。本文进一步通过 HOMA- β 、ISI-comp、MBCI 指数来评价两组患者的胰岛 β 细胞分泌功能,由干预前后 HOMA- β 、ISI-comp、MBCI 变化情况的比较可知:观察组患者干预后的 HOMA- β 、ISI-comp、MBCI 显著高于干预前,而对照组患者干预后的 HOMA- β 、ISI-comp、MBCI 与干预前比较无差异。这就说明围产期营养门诊干预能够改善 GDM 患者的胰岛 β 细胞分泌功能。

炎症反应被认为是拮抗胰岛素生物学效应、引起胰岛素抵抗的重要病理环节,IL-1 β 、TNF- α 是妊娠过程中介导胰岛素抵抗的重要促炎因子^[10]。IL-1 β 与细胞膜上的受体 IL-1R 结合后能够活化 MyD88,进而招募 IRAK 及 TRAF-6 并引起 NF- κ B 激活^[11];TNF- α 与细胞膜上的受体 TNFR 结合后能够通过结构域 TRADD 来招募 TRAF6 并引起 NF- κ B 激活^[12,13]。激活后的 NF- κ B 能够转位进入细胞核并启动多种炎症介质的表达,造成炎症反应的级联激活。IL-1 β 和 TNF- α 不仅具有介导炎症反应级联激活的作用,还能直接影响胰岛素的生物学效应;IRS-1 的酪氨酸磷酸化是胰岛素生物信号转导过程中的重要环节,IL-1 β 和 TNF- α 能够显著抑制 IRS-1 的酪氨酸磷酸化并拮抗胰岛素信号转导通路、影响胰岛素的生物学效应。本文通过分析两组患者胎盘组织和脂肪组织中促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 表达量的差异可知:观察组患者胎盘组织和脂肪组织中 IL-1 β 、TNF- α 的 mRNA 表达量均显著低于对照组。进一步分析促炎因子表达量与胰岛素敏感性的相关性可知:胎盘组织和脂肪组织中 IL-1 β 、TNF- α 的 mRNA 表达量与干预后的 HOMA-IR 呈正相关,与干预后的 HOMA- β 、ISI-comp、MBCI 水平呈负相关。这就说明围产期营养门诊干预能够抑制胎盘组织和脂肪组织中促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达量,进而减轻促炎因子对胰岛素生物转导信号通路的影响并增加胰岛素敏感性、减轻胰岛素抵抗。

胎盘组织和脂肪组织是妊娠期重要的内分泌组织,能够合成多种激素、细胞因子并在妊娠过程中发挥重要的生物学作用。脂肪细胞因子是近年来新发现的一类细胞因子,在炎症反应、氧化应激反应、胰岛素合成和分泌等过程中发挥调节作用^[14,15]。Chemerin、Leptin、Resistin 是常见的脂肪细胞因子,在胎盘组织和脂肪组织中均有表达。Chemerin

是具有趋化作用的脂肪细胞因子,能够促进巨噬细胞和树突状细胞的浸润和活化,启动炎症反应并影响胰岛素敏感性^[16];Leptin、Resistin 是具有胰岛素分泌抑制作用的脂肪细胞因子,一方面能够直接抑制胰岛素的生物学合成,另一方面能够引起氧化应激反应并影响胰岛素的生物学效应^[17,18]。本文通过分析两组患者胎盘组织和脂肪组织中脂肪细胞因子 Chemerin、Leptin、Resistin 表达量的差异可知:观察组患者胎盘组织和脂肪组织中 Chemerin、Leptin、Resistin 的 mRNA 表达量均显著低于对照组。进一步分析脂肪细胞因子表达量与胰岛素敏感性的相关性可知:胎盘组织和脂肪组织中 Chemerin、Leptin、Resistin 的 mRNA 表达量与干预后的 HOMA-IR 呈正相关,与干预后的 HOMA- β 、ISIcomp、MBCI 水平呈负相关。这就说明围产期营养门诊干预能够抑制胎盘组织和脂肪组织中脂肪细胞因子 Chemerin、Leptin、Resistin 的表达量,进而减轻脂肪细胞因子对炎症反应的促进作用、对胰岛素分泌的抑制作用,进而增加胰岛素敏感性、减轻胰岛素抵抗。

围产期营养门诊能够改善妊娠期糖尿病患者的胰岛素敏感性,抑制胎盘组织和脂肪组织中促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 以及脂肪细胞因子 Chemerin、Leptin、Resistin 的表达及其所介导的炎症反应,是围产期营养门诊改善胰岛素敏感性的分子途径。

参考文献

- 1 宋耕, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病对妇女及子代远期影响及管理的研究进展[J]. 中国全科医学, 2016, 19(32): 3914-3917.
- 2 Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review[J]. Ann Nutr Metab, 2015, 66 (Suppl 2): 14-20.
- 3 Benhalima K, Robyns K, Van Crombrugge P, Deprez N, Seynhaeve B, Devlieger R, et al. Differences in pregnancy outcomes and characteristics between insulin- and diet-treated women with gestational diabetes[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2015, 23(15): 271.
- 4 戚慧, 江华, 范燕燕, 等. 妊娠期糖尿病的危险因素研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(8): 895-898.
- 5 Wei J, Li X, Gao J. Insulin secretion and tolerance of women with different gestational glucose regulation one year postpartum[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 6384-6387.
- 6 Xu T, He Y, Dainelli L, Yu K, Detzel P, Silva-Zolezzi I, et al. Healthcare interventions for the prevention and control of gestational diabetes mellitus in China: a scoping review[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2017, 17(1): 171.
- 7 Caballero-Ruiz E, Garcia-Sáez G, Rigla M, Villaplana M, Pons B, Hernando ME. A web-based clinical decision support system for gestational diabetes: Automatic diet prescription and detection of insulin needs[J]. Int J Med Inform, 2017, 102: 35-49.
- 8 Renault KM, Carlsen EM, Hædersdal S, Nilas L, Secher NJ, Eugen-Olsen J, et al. Impact of lifestyle intervention for obese women during pregnancy on maternal metabolic and inflammatory markers[J]. Int J Obes (Lond), 2017, 41(4): 598-605.
- 9 Momeni Javid F, Simbar M, Dolatian M, Alavi Majd H, Mahmoodi Z. A comparative study on dietary style and physical activity of women with and without gestational diabetes[J]. Acta Med Iran, 2016, 54(10): 651-656.
- 10 Haidari F, Jalali MT, Shahbazian N, Haghhighizadeh MH, Azadegan E. Comparison of serum levels of vitamin d and inflammatory markers between women with gestational diabetes mellitus and healthy pregnant control[J]. J Family Reprod Health, 2016, 10(1): 1-8.
- 11 Katra P, Dereke J, Nilsson C, Hillman M. Plasma levels of the interleukin-1-receptor antagonist are lower in women with gestational diabetes mellitus and are particularly associated with postpartum development of type 2 diabetes [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0155701.
- 12 Siwetz M, Blaschitz A, El-Heliebi A, Hiden U, Desoye G, Huppertz B, et al. TNF- α alters the inflammatory secretion profile of human first trimester placenta[J]. Lab Invest, 2016, 96(4): 428-438.
- 13 Moreli JB, Corrêa-Silva S, Damasceno DC, Sinzato YK, Lorenzon-Ojea AR, Borbely AU, et al. Changes in the TNF-alpha/IL-10 ratio in hyperglycemia-associated pregnancies[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 107(3): 362-369.
- 14 Gelaleti RB, Damasceno DC, Salvadori DM, Marcondes JP, Lima PH, Morceli G, et al. IRS-1 gene polymorphism and DNA damage in pregnant women with diabetes or mild gestational hyperglycemia[J]. Diabetol Metab Syndr, 2015, 2(7): 30.
- 15 Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review[J]. Metabolism, 2015, 64(6): 756-764.
- 16 Li XM, Ji H, Li CJ, Wang PH, Yu P, Yu DM. Chemerin expression in Chinese pregnant women with and without gestational diabetes mellitus[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2015, 76(1): 19-24.
- 17 Mol da P, Fronczyk A, Safranow K, Majkowska L. Adipokines and β -cell dysfunction in normoglycemic women with previous gestational diabetes mellitus[J]. Pol Arch Med Wewn, 2015, 125(9): 641-648.
- 18 Al-Badri MR, Zantout MS, Azar ST. The role of adipokines in gestational diabetes mellitus[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2015, 6(3): 103-108.