

引用本文:张雪琼,任卫红,万思然,等.妊娠8~14周血清糖化血红蛋白联合空腹血浆葡萄糖、胰岛素抵抗指数预测妊娠糖尿病的临床价值[J].安徽医药,2021,25(10):2032-2035.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.10.028.

◇临床医学◇



妊娠8~14周血清糖化血红蛋白联合空腹血浆葡萄糖、胰岛素抵抗指数预测妊娠糖尿病的临床价值

张雪琼,任卫红,万思然,林威

作者单位:雅安市人民医院妇产科,四川 雅安 625000

摘要: **目的** 探析孕8~14周血清糖化血红蛋白(HbA1c)联合空腹血浆葡萄糖(FPG)以及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)对妊娠糖尿病(GDM)的预测价值。**方法** 回顾性分析2016年1月至2018年6月在雅安市人民医院进行常规性孕前检查的孕妇5 124名,收集其基本资料及孕8~14周的血清中HbA1c、FPG及HOMA-IR。按其孕24~28周空腹葡萄糖耐量试验(OGTT)筛查结果分为GDM组和非GDM组。比较组间基本资料以及HbA1c、FPG、HOMA-IR差异。采用多因素logistic回归分析GDM的相关因素,并建立联合诊断模型。绘制受试者工作特征曲线(ROC),Hanley-McNeil方法比较曲线下面积。分析HbA1c联合FPG、HOMA-IR对GDM的预测价值。**结果** 5 124名孕妇中,合并GDM的孕妇有526名(10.26%),糖代谢正常孕妇4 598名(89.74%)。GDM组孕妇血清中的HbA1c(5.47 ± 0.37)%、FPG(5.18 ± 0.32)mmol/L及HOMA-IR(3.32 ± 0.84)均高于正常孕妇血清中的HbA1c(5.01 ± 0.14)%、FPG(5.02 ± 0.39)mmol/L及HOMA-IR(2.17 ± 0.26)。logistic多因素回归分析显示HbA1c($OR=1.390$, $95\%CI: 1.046 \sim 1.846$)、FPG($OR=1.323$, $95\%CI: 1.020 \sim 1.717$)、和HOMA-IR($OR=1.831$, $95\%CI: 1.104 \sim 3.036$)是GDM发生的独立危险因素($P<0.05$)。通过回归模型中的概率预测值P来拟合联合检测的ROC曲线,与各指标单独检测的结果进行比较,发现预测模型检测的曲线下面积(0.871)高于单独检测($P<0.05$)。**结论** 血清HbA1c联合FPG、HOMA-IR对妊娠糖尿病早期诊断的灵敏度较好,有良好的预测价值。

关键词: 糖尿病,妊娠; 糖化血红蛋白; 血糖; 胰岛素抵抗指数; 妊娠初期

Clinical value of serum HbA1c combined with FPG and HOMA-IR in predicting gestational diabetes mellitus from 8 to 14 weeks

ZHANG Xueqiong, REN Weihong, WAN Siran, LIN Wei

Author Affiliation: Department of Gynaecology and Obstetrics, Ya'an People's Hospital, Ya'an, Sichuan 625000, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum glycosylated hemoglobin (HbA1c) combined with fasting plasma glucose (FPG) and insulin resistance index (HOMA-IR) for gestational diabetes mellitus (GDM) at 8 to 14 weeks of gestation. **Methods** Five thousand one hundred and twenty-four pregnant women who underwent routine pre-pregnancy examinations in Ya'an People's Hospital from January to February 2018 were retrospectively analyzed, the basic data, serum HbA1c, FPG and (HOMA-IR from 8 to 14 weeks of gestation were collected. All subjects underwent OGTT screening at 24-28 weeks of gestation and were divided into GDM and non-GDM groups according to the GDM diagnostic method. The basic data between groups and the differences of HbA1c, FPG and HOMA-IR were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the relevant factors of GDM and establish a joint diagnosis model. The predictive value of HbA1c combined with FPG and HOMA-IR for GDM was analyzed, and receiver operating characteristic curve (ROC) and the Hanley-McNeil method was used to compare the area under the curve. **Results** Of the 5124 pregnant women, 526 were pregnant with GDM, accounting for 10.26%, and 4598 were pregnant with normal glucose metabolism, accounting for 89.74%. The serum levels of HbA1c (5.47 ± 0.37)%, FPG (5.18 ± 0.32) mmol/L and HOMA-IR (3.32 ± 0.84) in GDM group were higher than those in normal pregnant women [HbA1c (5.01 ± 0.14)%, FPG (5.02 ± 0.39) mmol/L and HOMA-IR (2.17 ± 0.26)]. Logistic multivariate regression analysis showed HbA1c ($OR=1.390$, $95\%CI: 1.046 \sim 1.846$), FPG ($OR=1.323$, $95\%CI: 1.020 \sim 1.717$), HOMA-IR ($OR=1.831$, $95\%CI: 1.104 \sim 3.036$) were an independent risk factors for GDM ($P<0.05$). The ROC curve of the joint detection was fitted by the probability prediction value p in the prediction model, and the results of the separate detection of each index were compared. The combination module displayed a higher AUC (0.871) compared with individual detection and has good predictive value ($P<0.05$). **Conclusion** Serum HbA1c combined with FPG and HOMA-IR has good sensitivity and specificity for early diagnosis of gestational diabetes, and has good predictive value.

Key words: Diabetes, gestational; HbA1c; Blood glucose; HOMA-IR; Pregnancy trimester, first

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指在妊娠期发生的糖代谢异常,2015年中华医学会糖尿病学分会(CDS)指南中指出,GDM占妊娠合并高血糖状态人群的80%以上^[1]。我国的GDM发病率为6.8%~10.4%^[2]。GDM不仅会诱发围产期母婴不良结局,并且会增加产妇和新生儿远期代谢性疾病的发病风险^[3]。目前诊断GDM的金标准是75 g空腹葡萄糖耐受实验(OGTT),筛查时间多集中于妊娠24~28周,已至孕中晚期,对GDM的干预时间较短,不利于疾病的防治^[4]。目前有研究报道,妊娠早期检测各类因子能一定程度反应GDM的发展趋势^[5]。糖化血红蛋白(HbA1c)能够稳定反映长期体内血糖水平,空腹血浆葡萄糖水平(FPG)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等作为胰岛细胞损伤的评估标志物,对GDM有一定的潜在预测价值。目前关于三者联合应用于GDM的早期诊断的价值研究较少。本研究通过回归性分析妊娠8~14周血清中HbA1c、FPG和HOMA-IR的状态,探讨三者联合对GDM的预测价值,以期对GDM的早期筛查提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性2017年1月至2018年6月在雅安市人民医院进行常规性孕前检查的孕妇5 124例。纳入标准:年龄范围20~45岁;妊娠早期(妊娠8~14周);单胎妊娠者。排除合并慢性疾病的孕妇,包括孕前糖尿病、高血压、肝肾功能障碍、甲状腺疾病、自身免疫疾病及心脏疾病病人。研究对象于妊娠24~28周进行OGTT筛查,根据结果分为GDM组(526例)和血糖正常组(4 598例)。对纳入孕妇的一般资料进行收集,在首次产检时记录孕妇的年龄、孕次、产次、体质量指数(BMI)。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法

1.2.1 孕8~14周 HbA1c、FPG、HOMA-IR 检测方法 空腹8~12 h后,取静脉血静置后离心分离,检测孕妇血清中HbA1c、FPG和空腹胰岛素(FINS)含量。FPG测定采用葡萄糖氧化酶法,用贝格曼 LX-20 自动生化仪分析;HbA1c使用免疫比浊法测定;FINS采用酶联免疫吸附实验测定,Herrenberg 试剂盒。计算 HOMA-IR 的公式为: $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。所有检测均由受过专业培训的检测员,严格按照试剂盒及仪器使用说明完成。

1.2.2 GDM 诊断标准 根据国际妊娠合并糖尿病共识小组(IADPSG)制定的标准^[6],于妊娠24~28周进行75 g OGTT筛查,当血糖监测结果满足任一一下条件时,诊断为GDM:空腹血糖 ≥ 5.3 mmol/L,1 h

血糖含量 ≥ 10.0 mmol/L或2 h血糖含量 ≥ 8.6 mmol/L。

1.3 统计学方法 使用SPSS 22.0统计软件,符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验。采用多因素logistic回归分析GDM的相关因素,并建立联合诊断模型。绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析HbA1c联合FPG、HOMA-IR对GDM的预测价值。采用Hanley-McNeil方法计算曲线下面积,不同方法的曲线下面积采用 Z 检验进行比较,特异度、灵敏度等的两两比较采用 χ^2 分割法进行,调整后的检验水准 $\alpha' = (2 \times a) / [k \times (k-1) + 1] = 0.007 7$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, χ^2 分割法中以 $P < 0.007 7$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇一般情况比较 根据GDM诊断标准,在纳入的5 124例中,患有GDM的孕妇有526例,占比10.26%,糖代谢正常孕妇4 598例,占比89.74%。按是否患有GDM将孕妇分为GDM组和正常组,对两组的一般资料进行比较,GDM组和正常组的孕妇在孕次、产次上的均差异无统计学意义,在年龄、BMI指数上的差异有统计学意义($P < 0.05$),结果如表1。

表1 孕妇5 124例一般情况比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	孕前BMI (kg/m ²)	孕次	产次
正常组	4 598	30.40 $\pm$ 3.25	21.67 $\pm$ 2.98	1.98 $\pm$ 0.32	1.14 $\pm$ 0.32
GDM组	526	33.12 $\pm$ 3.72	24.13 $\pm$ 3.40	2.00 $\pm$ 0.21	1.12 $\pm$ 0.31
t 值		16.082	15.910	1.942	1.362
P 值		0.000	0.000	0.053	0.173

注: BMI为体质量指数, GDM为妊娠糖尿病。

2.2 两组孕妇中HbA1c、FPG、HOMA-IR 指标比较 针对实验室检查项目,对患有GDM的孕妇和正常组的HbA1c、FPG及HOMA-IR水平进行比较,结果如表2。两组孕妇血清中HbA1c、FPG水平以及计算得HOMA-IR均差异有统计学意义。

表2 孕妇5 124例实验室检测指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	HbA1c/%	FPG/(mmol/L)	HOMA-IR
正常组	4 598	5.01 $\pm$ 0.14	5.02 $\pm$ 0.39	2.17 $\pm$ 0.26
GDM组	526	5.47 $\pm$ 0.37	5.18 $\pm$ 0.32	3.32 $\pm$ 0.84
t 值		28.283	10.603	28.513
P 值		0.000	0.000	0.000

注: GDM为妊娠糖尿病, HbA1c为糖化血红蛋白, FPG为空腹血浆葡萄糖, HOMA-IR为胰岛素抵抗指数。

2.3 logistic 回归分析 以是否发生GDM为因变量(非GDM=0, GDM=1), HbA1c、FPG、和HOMA-IR为自变量,并加入BMI及年龄进行校正(以实际值纳

入),进行逐步 logistic 回归分析,得到回归方程:

$$\text{logit}(P)=2.175+0.329\times\text{HbA1c}+0.280\times\text{FPG}+0.605\times\text{HOMA-IR}$$

结果显示, HbA1c ($OR=1.390$, $95\%CI: 1.046\sim 1.846$)、FPG ($OR=1.323$, $95\%CI: 1.020\sim 1.717$)、和 HOMA-IR ($OR=1.831$, $95\%CI: 1.104\sim 3.036$) 是 GDM 发生的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 孕妇 5 124 例 GDM 影响因素的 logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95%CI
HbA1c	0.329	0.145	5.148	0.023	1.390	1.046~1.846
FPG	0.280	0.133	4.432	0.035	1.323	1.020~1.717
HOMA-IR	0.605	0.258	5.499	0.019	1.831	1.104~3.036

注:GDM 为妊娠糖尿病, HbA1c 为糖化血红蛋白, FPG 为空腹血浆葡萄糖, HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数。

2.4 ROC 曲线分析 根据 ROC 曲线分析确定 8~14 周 HbA1c、FPG、和 HOMA-IR 对妊娠糖尿病的预测效果。并通过 2.3 中回归模型中的概率预测值 P 来拟合联合检测的 ROC 曲线,进行预测效果检验。具体见表 4。

结果显示,通过 HbA1c、FPG、和 HOMA-IR 建立的预测模型曲线下面积(0.871)均高于三者单独检测 ($P<0.05$),同时保持较好的特异度与灵敏度。

3 讨论

国际糖尿病与妊娠研究组(IADPSG)估计,全球 GDM 的发生率约 18%,并且呈持续增长趋势,已成为严重的公共卫生问题^[7]。目前已有多项研究表明,对 GDM 早期诊断和治疗可改善母婴妊娠结局^[8-9]。国内外就此问题均在积极寻找有效的预测指标,如炎症因子、脂肪因子等。但目前仍为达成兼顾医学价值和经济性的适宜方案^[5]。因此本研究尝试通过多个常规因子联合检测,以期为 GDM 的早期筛查提供新视野。

HbA1c(糖化血红蛋白)是由红细胞中血红蛋白与血糖结合的产物,其含量的多少取决于血糖浓度和血糖与血红蛋白接触时间,而与抽血时间、病人是否空腹等因素无关,是目前公认反应体内血糖控

制水平的稳定指标^[10]。但由于 GDM 的筛查大多在妊娠 24~28 周,且诊断标准不一,因此能否将其作为筛查项目尚存争议。Claesson 等^[11]在对 196 名孕妇进行前瞻性研究时发现,当截断值为 5.4% 时, HbA1c 对 GDM 的预测敏感度为 45%,特异度 92%,存在假阳性过高的问题。同时也有学者认为, HbA1c 在单独检测时,存在特异度和灵敏度无法兼得的问题,如在对复旦大学妇产医院的 690 名孕妇进行筛查时,截断值 $<4.55\%$ 时,显示出灵敏度为 85.0%,但特异度低(17.3%);而截断值 $\geq 5.25\%$ 时,特异性为 96.6%,但灵敏度仅为(13.3%)^[12],造成这一现象的目的可能是采用研究设计不同以及者样本人种的差异。

在正常妊娠状态下,由于胎儿需从母体内摄取葡萄糖,因此易使 FPG 水平较非妊娠状态下降,但对于 GDM 病人,其 FPG 水平要高于正常者。Riskin-Mashiah 等^[13]在对 4 876 例单胎孕妇研究后指出,早孕期间 FPG 每升高 0.5 mg/dL, GDM 发生的风险会增加 1.50 倍。本研究结果同样显示, GDM 组病人 FPG 显著高于正常组,与相关研究结果一致^[14]。同时显示, FPG 对于 GDM 有良好的预测价值。Cosson 等^[15]认为 FPG 单独预测 GDM 发生可取得较好的结果。Agarwal^[16]也有相同的结论。但田海荣等^[17]学者在对上海朱泾地区的 2 165 名孕妇进行回顾性分析后,发现妊娠早期 FPG 水平与妊娠中期 FPG 水平呈正相关,且仅用妊娠早期 FPG 诊断 GDM 的效果不佳,建议使用联合指标诊断,并指出在不同人群中妊娠期影响因素、最佳预测时间等均不同,需要更细化的研究。

近年来有大量研究指出,胰岛素抵抗(IR)是 GDM 的病理基础之一^[18],由于 IR 的代谢复杂,临床上常用 HOMA-IR 评价 IR 程度的指标。本研究中 GDM 组孕妇的 IR 水平明显高于正常组,且差异有统计学意义, logistic 回归分析也指出高 HOMA-IR 是 GDM 的独立危险因素 ($OR=1.831$, $95\%CI: 1.104\sim 3.036$),与既往研究结果一致。Alptekin 等^[19]在对

表 4 妊娠糖尿病 526 例孕妇不同指标诊断价值

检测项目	截断值	灵敏度/例(%)	特异度/例(%)	约登指数	AUC	95%CI
HbA1c	5.27 %	314/526(59.70)	3652/4598(79.43)	0.391	0.782	0.731~0.814
FPG	4.94 mmol/L	429/526(81.56)	3212/4598(69.86)	0.515	0.812	0.774~0.867
HOMA-IR	1.51	374/526(71.10)	3044/4598(66.20)	0.374	0.696	0.630~0.762
三项联合检测	-	446/526(84.79)	3494/4598(75.99)	0.608	0.871	0.822~0.931
$\chi^2_1/Z_1, P_1$		82.598, 0.000	15.671, 0.000		2.539, 0.011	
$\chi^2_2/Z_2, P_2$		1.963, 0.161	43.796, 0.000		1.993, 0.046	
$\chi^2_3/Z_3, P_3$		28.667, 0.000	107.158, 0.000		4.662, 0.000	

注: $\chi^2_1/Z_1, P_1$ 表示联合诊断与 HbA1c 诊断比较; $\chi^2_2/Z_2, P_2$ 表示联合诊断与 FPG 诊断比较; $\chi^2_3/Z_3, P_3$ 表示联合诊断与 HOMA-IR 诊断比较。

2 039 名拉丁美洲人进行回顾性队列研究后认为 HOMA-IR 可以作为早期 GDM 的诊断指标。陈倩倩、姚书忠^[20]认为对妊娠早期检测 HOMA-IR 检测能有效预测 GDM 的发生,但是此研究使用标准非 IADPSG 与本研究不同。Vanwinden 等^[18]的研究指出 HOMA-IR 是潜在的 GDM 预测指标,与本研究结果一致(灵敏度 71.1%, 特异度 66.3%, AUC 为 0.696),但本研究同样反映出与其它检测指标相比, HOMA-IR 单独检测时的灵敏度和特异度不高。

由于单一因素对 GDM 的预测价值有限,联合检测由于可综合多方面因素,获得较高的灵敏度和特异度,已成为国内外对 GDM 预测的重要研究方向。赵明、李光辉^[21]对孕妇的 GDM 早期筛查中采用 7~15 周 FPG、TG 等实验室指标联合应用,灵敏度为 67.5%、特异度 70.5%。基于 HbA1c、FPG 和 HOMA-IR 在多项研究中均显示为与 GDM 相关,本研究尝试将三者联合通过回归方法建立预测模型,应用于 GDM 的诊断,取得较好的结果。曲线下面积(0.871)高于单独检测。HbA1c 可部分消除 FPG 对血糖反应的局限性^[22],而 HOMA-IR 联合 FPG 可改善单独应用 HbA1c 时灵敏度和特异度无法兼得的困难。多个指标在联合检测时,可较好的互补单项检测中某一方面的不足,取得更好的预测效果。

综上,患有 GDM 的孕妇在 8~14 周检测时血清中的 HbA1c、FPG 及 HOMA-IR 水平均高于正常孕妇。血清 HbA1c 联合 FPG、HOMA-IR 对妊娠糖尿病早期诊断的灵敏度和特异度较好,有良好的预测价值。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2015 年版)[J]. 糖尿病临床, 2016, 10(5):205-218.
- [2] 刘乐桐, 李玲. 关于妊娠期糖尿病指南的思考[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(6):519-522.
- [3] 赵冰, 潘家华. 妊娠糖尿病对婴儿影响的研究进展[J]. 安徽医药, 2014, 18(3):411-414.
- [4] 郑小冬, 杨洁, 胡仙清, 等. 妊娠早期妊娠糖尿病相关预测指标的研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(10):1216-1220.
- [5] 王媛媛, 张龔. 妊娠糖尿病早期预测的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(3):287-290.
- [6] LAAFIRA A, WHITE SW, GRIFFIN CJ, et al. Impact of the new IADPSG gestational diabetes diagnostic criteria on pregnancy outcomes in Western Australia [J]. Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2016, 56(1):36-41.
- [7] INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy [J]. Diabetes Care, 2015, 33(3):676-682.
- [8] 苗志荣, 吴红花. 妊娠期糖尿病诊断与治疗研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(4):365-370.
- [9] KOIVUSALO SB, RÖNÖ K, KLEMETTI MM, et al. Erratum. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the finnish gestational diabetes prevention study (RADI-EL). A randomized controlled trial. diabetes care 2016;39:24-30 [J]. Diabetes Care, 2017, 40(8):1133.
- [10] NAGALAKSHMI CS, SANTHOSH NU, KRISHNAMURTHY N, et al. Role of altered venous blood lactate and hba1c in women with gestational diabetes mellitus [J]. Journal of Clinical & Diagnostic Research Jcdr, 2016, 10(12):BC18.
- [11] CLAEISSON R, IGNELL C, SHAAT N, et al. HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus [J]. Primary Care Diabetes, 2017, 11(1):46-51.
- [12] WU K, CHENG Y, LI T, et al. The utility of HbA1c combined with haematocrit for early screening of gestational diabetes mellitus [J]. Diabetol Metab Syndr, 2018, 10:14.
- [13] RISKIN-MASHIAH S, DAMTI A, YOUNES G, et al. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 152(2):163-167.
- [14] 王晨, 杨慧霞. 早孕期空腹血糖对妊娠期糖尿病的预测价值 [J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(7):405-409.
- [15] COSSON E, CARBILLON L, VALENSI P. High fasting plasma glucose during early pregnancy: a review about early gestational diabetes mellitus [J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 8921712. DOI: 10.1155/2017/8921712.
- [16] AGARWAL MM. Gestational diabetes mellitus: screening with fasting plasma glucose [J]. World J Diabetes, 2016, 7 (14): 279-289.
- [17] 田海荣, 季业, 甘桂萍, 等. 上海朱泾地区妊娠早期空腹血糖与妊娠期糖尿病相关性的回顾性分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(4):303-307.
- [18] VANWINDEN K, MONTORO M, KORST LM, et al. A homeostatic model assessment of insulin resistance (homa-ir) relates to gestational diabetes, glycemic control [1K] [J]. Obstetrics & Gynecology, 2017, 129(1):112S.
- [19] ALPTEKIN H, ÇIZMECIOĞLU A, IŞIK H, et al. Predicting gestational diabetes mellitus during the first trimester using anthropometric measurements and HOMA-IR [J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(5):577-583.
- [20] 陈倩倩, 姚书忠. 胰岛素抵抗指数诊断妊娠期糖尿病的临床价值[J]. 广西医学, 2015, 37(11):1553-1555.
- [21] 赵明, 李光辉. 孕 7~15 周空腹血浆葡萄糖水平和血脂水平预测妊娠期糖尿病发生风险的临床价值[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(11):835-839.
- [22] 蔡慧华, 何援利, 王雪峰, 等. 糖化血红蛋白联合空腹血糖检测在妊娠期糖尿病筛查中的应用价值[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(3):205-208.

(收稿日期:2019-10-09,修回日期:2019-11-26)