

原 著

妊娠糖尿病におけるインスリン抵抗性と脂質代謝

¹至誠会第二病院糖尿病内科²至誠会第二病院産婦人科³東京女子医科大学小児科

| | | | | | | | | | |
|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|-----|
| ホンダ | マサシ | モギ | ミズエ | タカノ | ヤスコ | タチカワ | エミコ | コミヤ | トモコ |
| 本田 | 正志 ¹ | 茂木 | 瑞恵 ¹ | 高野 | 靖子 ¹ | 立川恵美子 ^{1,3} | 小宮 | 朋子 ¹ | |
| ヨシハラ | ユキ | アメミヤ | テルコ | フナヤマ | サチ | クロシマ | アツコ | | |
| 吉原 | 由貴 ¹ | 雨宮 | 照子 ² | 舟山 | 幸 ² | 黒島 | 淳子 ² | | |

(受理 平成23年2月28日)

Insulin Resistance and Lipid Metabolism in Gestational Diabetes

Masashi HONDA¹, Mizue MOGI¹, Yasuko TAKANO¹,
Emiko TACHIKAWA^{1,3}, Tomoko KOMIYA¹, Yuki YOSHIHARA¹,
Teruko AMEMIYA², Sachi FUNAYAMA² and Atsuko KUROSHIMA²

¹Shiseikai Daini Hospital, Diabetes Department²Shiseikai Daini Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology³Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University

In order to elucidate the pathogenesis of gestational diabetes mellitus and serum insulin, insulin resistance and serum lipids were measured in patients with gestational diabetes mellitus during pregnancy. **Subject:** Subjects consisted of patients with gestational diabetes mellitus (GDM: 48 cases), gestational impaired glucose tolerance (GIGT: 95 cases), and normal control pregnancy (C: 201 cases). Each group was divided into 2 groups, the obese (pre-pregnant body weight: BMI \geq 24) and non-obese (BMI $<$ 24) group. **Method:** Each subject underwent a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) during pregnancy. Insulinogenic index (I.I), insulin resistance and serum lipids were measured from each sample of 75 g OGTT. **Result:** Obese pregnant women had a higher fasting IRI level than non-obese pregnant women in the control, GIGT and GDM groups. Non-obese women with GDM had the lowest fasting IRI level. Non-obese women with GIGT and GDM had a lower I.I. than non-obese women in the control group. HOMA-R in non-obese GDM and obese GDM women in the control group were not statistically significant. HOMA-R in obese women with GDM, GIGT and those in the control group were higher than HOMA-R in the non-obese groups respectively. IS_{OGTT} in the non-obese GIGT group and the obese GIGT group were lower than the control group. Serum total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, free-fatty-acid and β -lipoprotein level did not show any statistical significance among the control, GIGT and GDM groups. Serum triglyceride level in the GDM group was higher than other groups and was the highest in the obese GDM group. The serum triglyceride level in the non-obese GDM group was significantly higher than the control group. Relationship among the insulin resistance index, serum triglyceride, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, free-fatty-acid and β -lipoprotein were examined. In the obese GDM group, no significant correlation was observed between insulin resistance and triglyceride which is considered to be highly correlated with the former. On the other hand, in the non-obese GDM group, slight correlations were recognized only during pregnancy among triglyceride, fasting IRI level and IS_{OGTT} (insulin sensitivity and oral glucose tolerance test), but no correlation between triglyceride and HOMA-R. In the obese GDM group, correlations were observed during pregnancy among serum total cholesterol level, fasting IRI level and QUICKI. In the non-obese GDM group, no statistically significant correlations were observed among the levels of serum total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol. **Conclusion:** In both non-obese and obese GDM groups, no strong correlations were recognized between the insulin resistance index and triglyceride which is considered to show a strong correlation with insulin resistance. In the obese GDM group, correlation was observed between the insulin resistance index and the total cholesterol level. This study suggests that an increase in insulin resistance from obesity can be involved in the pathogenesis of GDM.

Key Words: gestational diabetes mellitus, abnormal glucose tolerance during pregnancy, insulin resistance, insulin secretory ability, lipid metabolism

はじめに

妊娠糖尿病 (GDM) は、将来の糖尿病予備群であり、また、高脂血症予備群とも考えられており、将来虚血性心疾患を発症する可能性が高いとの報告¹⁾がある。妊娠時に高脂血症が認められることは古くから観察され、妊娠中の脂質代謝の亢進は胎児の成長、発育を中心に合目的であるとされているが、妊娠中の糖代謝異常は脂質代謝にも影響する。

従来、妊娠中の糖代謝異常の発症はインスリン拮抗作用を示す hPL, estrogen, progesterone 等の妊娠性ホルモンの増加、胎盤におけるインスリン分解によるインスリン抵抗性の関与が主として考えられてきた。

近年 GDM のインスリン抵抗性に関する多くの研究がなされて来た^{2)~6)}。私どもは GDM のインスリン抵抗性を検討し、肥満 GDM ではインスリン抵抗性が、非肥満 GDM ではインスリン分泌能低下が糖代謝異常に大きく影響していることを報告³⁾した。一方 Barth ら²⁾は GDM におけるインスリン感受性に対する脂質代謝異常の関与を報告している。

そこで、今回私どもは、GDM の病態解明を目的としてインスリン抵抗性と脂質代謝の関係を検討した。

対象および方法

1994~2009 年の間に、至誠会第二病院において管理した糖代謝異常妊婦 143 例、このうち妊娠糖尿病 (GDM 群) 48 例、軽度糖代謝異常 (GIGT 群) 95 例を対象とした。ただし妊娠中に発見した糖尿病合併妊婦は対象より除外した。正常対照妊婦 (C 群) は 201 例とした。妊娠中の耐糖能異常の判定および非妊時の耐糖能異常の判定は、日本糖尿病学会の判定基準 (旧基準)⁷⁾を用いた。

今回の報告の中では妊娠中の 75g ブドウ糖負荷試験 (OGTT) が境界型を示すもののうち GDM を除いたものを GIGT とした。方法は初診時随時血糖値 100mg/dl 以上、尿糖陽性妊婦、糖尿病家族歴陽性妊婦、肥満妊婦、原因不明の流早産歴をもつ妊婦等に 75gOGTT を実施。C 群、GIGT 群、GDM 群に分類した。妊娠前体重 BMI 24 以上の肥満妊婦 (O 群)、24 未満の非肥満妊婦 (NO 群) に分けた。糖代謝異常妊婦は栄養指導を実施。食後血糖値 120mg/dl 以下を目標として管理した。対象者の全例が妊娠中の糖尿病治療は食事療法のみで行った。

75gOGTT のインスリン分泌反応、インスリン抵抗性指数、血中脂質を比較検討した。統計処理は t

検定によった。

本研究は至誠会第二病院倫理委員会の承認を得た。

結 果

1. 対象者の臨床像

母体年齢は GDM 群がやや高齢であった。検査時妊娠週は全例妊娠中期以降に実施し、平均 25~33 週であった。児体重は GIGT 群でやや大きい傾向があった。糖尿病家族歴陽性例は GDM 非肥満群では 67.7% と C 群に比べて有意に多かった (Table 1)。

2. IRI 値, 血糖値, I.I., HOMA-R, IS_{OGTT}, QUICKI の比較

空腹時血糖値および Σ PG (0'30'60'120') 値は、GDM 肥満群で最も高かった。分娩後空腹時血糖値は、GDM 群では低下し、 Σ PG 値は全群で低下した。空腹時 IRI 値は C, GIGT, GDM 群ともに肥満群では非肥満群に比べて高かった。GDM 非肥満群の空腹時 IRI 値が最も低値を示した。75gOGTT 時のインスリン分泌が 30 分値より 60 分値の方が高値を示すインスリン分泌遅延型の割合は GDM 非肥満群で 96.8% と最も多かった (Table 2)。

I.I. (IRI (30 分値 - 前値))/PG (30 分値 - 前値)) は、GIGT 非肥満群、GDM 非肥満群、GDM 肥満群ともに C 群に比べ有意に低かった。HOMA-R (FPG (mg/dl) × F IRI (μU/ml)/405) は、各群とも肥満群では非肥満群に比べ高かった。IS_{OGTT} (insulin sensitivity derived from an oral glucose tolerance test $10000/\sqrt{(FPG \times F IRI \times MeanPG \times MeanIRI)}$: Diabetes Care 24: 1602, 2001) は各群ともに肥満群に比べ非肥満群で高かった。QUICKI ($1/[(\log(I0)) + \log(G0)]$) は各群差はなかった (Table 3)。

3. 妊娠中および分娩後の各群における血中脂質の比較

総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロールは各群有意差はなかった。中性脂肪は GDM 群で高く、GDM の NO 群は C と GIGT の NO 群に比べ有意に高かった。遊離脂肪酸は各群有意差はなかった。リン脂質は GIGT の NO 群は C 群に比べ有意に低かった。β-リポ蛋白は、GDM 群で高い傾向を示し NO 群では C 群に比べ有意に高かった (Table 4)。

4. 妊娠糖尿病におけるインスリン抵抗性指数と血中脂質との相関

Table 5 に妊娠糖尿病における空腹時 IRI, HOMA-R, IS_{OGTT}, QUICKI と血中中性脂肪、総コレ

Table 1 Characteristics of subject

| | C group | | GIGT group | | GDM group | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | NO (n=185) | O (n=16) | NO (n=82) | O (n=13) | NO (n=31) | O (n=17) |
| Age (yr) | 31.1 ± 4.1 | 31.3 ± 4.5 | 31.7 ± 4.0 | 30.0 ± 4.0 | 33.3 ± 4.3 | 33.2 ± 3.9 |
| Pregestational BMI (kg/m ²) | 19.9 ± 2.3 | 27.4 ± 3.2 | 21.6 ± 14.6 | 26.6 ± 2.1 ** | 22.8 ± 2.0 | 28.1 ± 3.1 |
| Examination date of gestational age (wk) | 29.5 ± 6.8 | 29.4 ± 8.2 | 29.3 ± 6.0 | 32.4 ± 7.3 | 29.8 ± 6.8 | 24.5 ± 11.2 |
| Gestational week of birth (wk) | 39.6 ± 1.3 | 39.5 ± 1.0 | 40 ± 3.7 | 39.2 ± 2.9 | 39.1 ± 1.5 | 39.6 ± 1.4 |
| Newborn weight (g) | 3,057.7 ± 377.9 | 3,108.6 ± 454.1 | 3,071.4 ± 421.1 | 3,277.9 ± 426.7 | 3,099.5 ± 435.7 | 3,199.2 ± 409.1 |
| Family history of diabetes mellitus (%) | 43.8 | 56.3 | 46.3 | 61.5 * | 67.7 ◇ | 70.6 |

(M ± SD)

◇ p < 0.05 vs C group, * p < 0.05 vs GDM group, ** p < 0.01.

C group: control group, GIGT group: gestational impaired glucose tolerance group, GDM group: gestational diabetes mellitus group, NO: non-obese, O: obese.

Table 2 Plasma glucose and IRI during pregnancy

| | C group | | GIGT group | | GDM group | |
|---------------------------------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|-------------------|
| | NO (n=185) | O (n=16) | NO (n=82) | O (n=13) | NO (n=31) | O (n=17) |
| Fasting PG (mg/dl) | 79.6 ± 7.7 | 82.1 ± 7.9 | 81.4 ± 11.4 | 82.2 ± 12.6 | 83.9 ± 8.6 | 86.1 ± 15.1 |
| Fasting IRI (μU/ml) | 5.4 ± 2.7 | 8.2 ± 4.8 * | 5.3 ± 4.8 | 10.8 ± 6.0 | 5.2 ± 1.7 | 8.2 ± 6.9 ** |
| ΣPG (0'30'60'120') | 457.1 ± 46.7 | 470.9 ± 44.0 | 526.2 ± 34.5 | 544.2 ± 40.6 | 612.4 ± 45.7 | 627.4 ± 99.9 |
| ΣIRI (0'30'60') | 107.1 ± 46.4 | 119.6 ± 54.6 | 93.7 ± 49.9 ◇ | 155.7 ± 97.6 | 1096.0 ± 59.7 | 136.9 ± 63.4 ◇◇◇◇ |
| Delayed response of insulin (%) | 63.2 | 75.0 | 68.3 **** | 92.3 | 96.8 ◇◇◇◇ | 88.2 |

(M ± SD)

* < 0.05, ** < 0.01 vs NO (non-obese), ◇ < 0.05, ◇◇◇◇ < 0.001 vs C group, **** < 0.01 vs GDM group.

C group: control group, GIGT group: gestational impaired glucose tolerance group, GDM group: gestational diabetes mellitus group, NO: non-obese, O: obese, Σ PG: PG (0' + 30' + 60' + 120'), Σ IRI: IRI (0' + 30' + 60').

Table 3 II, HOMA-R, IS_{OGTT}, QUICKI during pregnancy

| | C group | | GIGT group | | GDM group | |
|--------------------|---------------|-------------|------------------|-------------|------------------|---------------|
| | NO (n=185) | O (n=16) | NO (n=82) | O (n=13) | NO (n=31) | O (n=17) |
| II. | 0.96 ± 0.93 | 0.83 ± 0.63 | 0.57 ± 0.36 ◇◇◇◇ | 0.68 ± 0.31 | 0.54 ± 0.31 ◇◇◇◇ | 0.59 ± 0.35 ◇ |
| HOMA-R | 1.1 ± 0.6 | 1.7 ± 1.1 * | 1.1 ± 1.5 | 2.3 ± 1.3 * | 1.1 ± 0.4 | 1.8 ± 1.4 * |
| IS _{OGTT} | 9.6 ± 5.4 | 7.8 ± 5.3 | 7.2 ± 3.1 ◇◇◇◇ | 6.0 ± 4.8 | 7.4 ± 2.7 ◇◇◇◇ | 5.6 ± 2.9 ◇ |
| QUICKI | 0.39 ± 0.06 | 0.37 ± 0.05 | 0.40 ± 0.05 | 0.35 ± 0.03 | 0.39 ± 0.05 | 0.36 ± 0.09 |

(M ± SD)

* < 0.05 vs NO (non-obese), ◇ < 0.05, ◇◇◇◇ < 0.001 vs C group.

C group: control group, GIGT group: gestational impaired glucose tolerance group, GDM group: gestational diabetes mellitus group, NO: non-obese, O: obese, II: insulinogetic index = [(I30)-(I0)]/[(G30)-(G0)], HOMA-R: F PG (mg/dl) × F IRI (μU/ml)/405 [Diabetologia 28: 414, 1985], IS_{OGTT}: insulin sensitivity derived from an oral glucose tolerance test 10,000/√(F PG × F IRI × MeanPG × MeanIRI) [Diabetes Care 24: 1602, 2001], QUICKI = 1/[log (I0) + log (G0)], I0: fasting plasma insulin (μU/ml)/dl, G0: fasting blood glucose (mg/dl).

ステロールとの相関係数を示した。中性脂肪で NO 群では、空腹時 IRI と弱い正相関、IS_{OGTT} と弱い負の相関が認められたが、HOMA-R、QUICKI とは相関が認められなかった。

血中総コレステロールは O 群では、空腹時 IRI

と正相関、QUICKI と負の相関が認められた。

空腹時 IRI、HOMA-R は、NO 群および O 群において有意の相関は認められなかった。

妊娠糖尿病における空腹時 IRI、HOMA-R、IS_{OGTT}、QUICKI と血中 HDL-コレステロール、LDL-コレス

Table 4 Lipid profile during pregnancy

| | C group | | GIGT group | | GDM group | |
|-------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|--------------|-------------|
| | NO (n=185) | O (n=16) | NO (n=82) | O (n=13) | NO (n=31) | O (n=16) |
| T-CHO (mg/dl) | 250.2±38.2 | 241.7±40.6 | 247.9±45.3 | 232±35.4 | 257.3±38.1 | 236.6±37.4 |
| HLD-cholesterol (mg/dl) | 86.3±16.3 | 77.8±17.7 | 82.5±19.3 | 85.6±20.3 | 81.1±18.6 | 74.2±12 |
| LDL-cholesterol (mg/dl) | 130.6±32.8 | 126.1±32.3 | 131.2±48.6 | 110.5±33.6 | 135.4±25.1 | 119.6±38.4 |
| Triglyceride (mg/dl) | 177.3±75.8* | 188.9±62.5 | 177.0±54.4* | 179.3±47.1 | 203.9±59 | 213.6±125.4 |
| FFA (mEq/L) | 0.62±0.25 | 0.69±0.17 | 0.79±0.68 | 0.61±0.16 | 0.70±0.19 | 0.76±0.15 |
| Phospholipid (mg/dl) | 555.9±276.2 | 417.5±208.1 | 474.9±284.1◇◇ | 480.3±321.6 | 482.4±303.5 | 551.8±236.4 |
| β-lipoprotein (mg/dl) | 455.7±141.9 | 481.6±146.7 | 482.5±151.1 | 418.4±93 | 540±151.2◇◇ | 493.2±207 |

(M±SD)

*<0.05 vs GDM group, ◇◇<0.01 vs C group.

C group: control group, GIGT group: gestational impaired glucose tolerance group, GDM group: gestational diabetes mellitus group, NO: non-obese, O: obese.

Table 5 Correlation coefficient of index of insulin resistance and serum triglyceride and total cholesterol in GDM

| | Triglyceride | | | | Total cholesterol | | | |
|-------------|--------------|--------|--------|----|-------------------|----|--------|--------|
| | NO | | O | | NO | | O | |
| Fasting IRI | 0.399 | p<0.05 | -0.163 | ns | -0.037 | ns | 0.478 | p<0.05 |
| HOMA-R | 0.327 | ns | -0.122 | ns | -0.134 | ns | 0.410 | ns |
| ISOGTT | -0.414 | p<0.05 | -0.203 | ns | -0.050 | ns | -0.153 | ns |
| QUICKI | -0.358 | ns | 0.133 | ns | 0.070 | ns | -0.480 | p<0.05 |

C group: control group, GIGT group: gestational impaired glucose tolerance group, GDM group: gestational diabetes mellitus group, NO: non-obese, O: obese, HOMA-R: F PG (mg/dl) × F IRI (μU/ml)/405 [Diabetologia 28: 414, 1985], ISOGTT: insulin sensitivity derived from an oral glucose tolerance test $10,000/\sqrt{(F PG \times F IRI \times MeanPG \times MeanIRI)}$ [Diabetes Care 24: 1602, 2001], QUICKI = $1/[(\log(I0)) + \log(G0)]$, I0: fasting plasma insulin (μU/ml)/dl, G0: fasting blood glucose (mg/dl).

テロールとの相関を検討したが、NO群およびO群において有意の相関は認められなかった。同様にβ-リポ蛋白との相関を検討したが有意差の相関は認められなかった。

考 察

妊娠すると一般に総脂質、総コレステロール、中性脂肪、遊離脂肪酸、リン脂質のいずれの脂質も妊娠中期から後期にかけて増加がみられるが、特に中性脂肪の著明な増加が特徴的である⁸⁾。Virchowはすでに1847年、妊娠後期に血清がミルク様に白濁し、これが脂肪に由来したものであることを説明したといわれている⁹⁾。妊娠中の脂質代謝の調節に重要な因子はインスリンとヒト胎盤ラクトゲンであり、妊娠中期から後期にかけて特にヒト胎盤ラクトゲンが著増し、脂肪を分解しエネルギーに転換していく。糖代謝、脂質代謝ともに異常に亢進する糖代謝異常の女性が妊娠した際には、高脂血症は更に著明に増加する。Koukkou¹⁰⁾らはGDMにおける血清脂質を検討し、妊娠中の糖代謝異常は中性脂肪の増加を伴

う脂質代謝異常により特徴づけられると報告している。私どもは先に糖代謝異常妊婦¹¹⁾の妊娠中の脂質代謝について報告した。中性脂肪は妊娠中、GDM群で最も高かった。今回得られた結果も同様に、GDM群ではC群、GIGT群に比べ高い傾向を示した。しかしながらインスリン抵抗性指数と中性脂肪との相関では、肥満GDMではいずれの抵抗性指数と有意の相関は認められなかった。一方非肥満GDMでHOMA-R、QUICKIは有意な相関は認められず、空腹時IRIと弱い正相関、ISOGTTと弱い負の相関が認められた。インスリン抵抗性における脂質代謝異常の特徴の1つは中性脂肪の増加である。しかしながら今回の結果からはGDMにおけるインスリン抵抗性と中性脂肪との強い相関は認められなかった。妊娠中の軽度な糖代謝異常の影響による高中性脂肪血症が示唆された。

インスリン抵抗指数と総コレステロールとの相関では、肥満GDM群では総コレステロールと空腹時IRIとは正の相関すなわちインスリン抵抗性の増大

が認められ、一方 QUICKI とは負の相関すなわちインスリン感受性の低下が考えられた。非肥満 GDM 群では総コレステロールといずれのインスリン抵抗性指数とも相関は認められなかった。これらのことより、肥満 GDM 群と非肥満 GDM 群の病態は異なる可能性があることが考えられる。肥満 GDM 群では、妊娠中に中性脂肪とインスリン抵抗性指数と相関が認められず、総コレステロールとの相関がみられた。一方非肥満 GDM 群では、インスリン抵抗性と強い相関があるとされている中性脂肪は、空腹時 IRI と弱い相関が認められたが、HOMA-R との相関は認められなかった。以上のことより肥満 GDM 群では、妊娠時のインスリン抵抗性の増大というより、むしろ肥満によるインスリン抵抗性の増大がその発症に大きく関与していることが示唆された。一方非肥満 GDM 群では妊娠中インスリン分泌能の低下が認められ、かつインスリン抵抗性の増大は軽度あるものの強い相関は認められず、その発症にはインスリン分泌能低下がより大きく影響していると推測された。

糖尿病ハイリスク集団である妊娠糖尿病の予後は、分娩後の管理状態により異なるが、妊娠中の病態によっても異なる可能性があり、更なる検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) Meyers-Seifer CH, Vohr BR: Lipid levels in former gestational diabetes mothers. *Diabetes Care* **19**: 1351-1356, 1996
- 2) Barth J, Comino-Delgado R, Mertineg-Del-Fresno P et al: Insulin-sensitivity index and carbohydrate and lipid metabolism in gestational diabetes. *J Reproductive Med* **45**: 185-189, 2000
- 3) 本田正志, 茂木瑞恵, 高野靖子ほか: 糖代謝異常妊婦の分娩後の代謝正常化に関する検討—インスリン抵抗性の検討—. *糖尿病と妊娠* **2**: 34-67, 2002
- 4) 安田一郎: インスリン抵抗性をめぐる最近のトピックス. *糖尿病と妊娠* **1**: 12-15, 2001
- 5) Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR et al: Carbohydrate metabolism during pregnancy diabetes. *Am J Physiol* **264**: E60-E67, 1993
- 6) Catalano PM, Huston L, Amini SB et al: Longitudinal changes in gestational metabolism during pregnancy in obese woman with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* **180**: 903-916, 1999
- 7) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* **42**: 385-404, 1999
- 8) 大森安恵, 本田正志: 妊娠と脂質. [脂質の科学](中村治雄編), pp191-205, 朝倉書店, 東京 (1990)
- 9) Boyd EE: The lipemia of pregnancy. *Clin Invest* **13**: 347-363, 1934
- 10) Koukkou E, Witts GF, Lowy C et al: Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *J Clinical Pathol* **49**: 634-637, 1996
- 11) 本田正志, 茂木瑞恵, 高野靖子ほか: 糖代謝異常妊婦の分娩後の代謝正常化に関する検討—脂質代謝の検討—. *糖尿病と妊娠* **3** (1): 78-82, 2003