

Research Progress of Eicosapentaenoic Acid and Gestational Diabetes

Tao Yao Jinghe Bai Xinyu Liu Xin Xie Xinyu Zhang Jun Xing*

Department of Obstetric and Gynecology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, 063000, China

Abstract

Gestational diabetes is currently one of the common metabolic disorder syndromes during pregnancy, which seriously affects mother-fetal safety. In recent years, studies have shown that the low-grade inflammatory response of the placenta at the maternal-fetal interface is the cause of insulin resistance during pregnancy, so the treatment of placental inflammation is of great therapeutic value. In the past ten years, eicosapentaenoic acid, as a kind of polyunsaturated fatty acid, has attracted people's attention because of its anti-inflammatory and anti-tumor effects. Therefore, its use in the treatment of gestational diabetes has high research value.

Keywords

gestational diabetes; TLR-4; insulin resistance; polyunsaturated fatty acid

二十碳五烯酸与妊娠糖尿病的研究进展

姚涛 白景鹤 刘欣瑜 谢芯 张新宇 邢军*

华北理工大学附属医院妇产科, 中国·河北唐山 063000

摘要

妊娠期糖尿病目前属于常见妊娠期代谢紊乱综合征之一,严重影响母胎安全。近年来研究认为,母胎界面胎盘的低度炎症反应是诱发妊娠期胰岛素抵抗的原因,所以针对胎盘源性炎症的治疗极具治疗价值。最近十年,二十碳五烯酸作为一种多不饱和脂肪酸,因其具有抗炎、抗肿瘤等作用而得到人们的重视。因此,将其用于妊娠期糖尿病的治疗具有较高研究价值。

关键词

妊娠期糖尿病; Toll样受体-4; 胰岛素抵抗; 多不饱和脂肪酸

1 妊娠期糖尿病的现状

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是妊娠合并糖尿病中最主要的情况,其指妊娠期首次发生或发现的葡萄糖不耐受状态,包括一部分妊娠前就已经有糖耐量受损,但在妊娠期间是首次发现的。GDM 占到妊娠合并糖尿病的90%以上,且其中20%~50%是在产后导致无法逆转的2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[1]。尽管其中多数患者的血糖紊乱在产后可以得到纠正,但在妊娠期间母胎不可避免暴露于持续异常糖脂代谢状态,因此严重威胁着母胎安全。^[2]

【基金项目】河北省医学科学研究重点课题计划 (项目编号: ZD20140139); 河北省医学适用跟踪项目计划 (项目编号: GL201646)。

【通讯作者】邢军, 通讯邮箱: mdxj2012@163.com。

到2014年为止, GDM 在中国发病率在17.6%~18%^[3]。而根据国际糖尿病与妊娠研究组 (IADPSG) 的统计,全球妊娠妇女的 GDM 发病率约为18%^[4]。妊娠糖尿病的较高发病率,对妊娠妇女及胎儿健康提出了严重的挑战。由于 GDM 孕妇体内存在不同程度的糖脂代谢紊乱,从而继发各种近远期并发症。GDM 患者妊娠期间,常伴有巨大儿、胎儿宫内慢性缺氧、酸中毒、窒息率升高的状况。其中巨大儿也可以增加了剖宫产率、肩难产、产道损伤、产程延长、产后出血的发生率。针对 GDM 的这一特点,治疗策略主要侧重点也是改善它们的代谢紊乱。随着社会发展、人民生活水平提高, GDM 近年发病率呈缓慢而又稳步上升趋势。妊娠孕妇及胎儿的内分泌稳态和健康发育面临着严峻挑战,这就对改进 GDM 的干预效果提出了新的要求。

2 妊娠期糖尿病的主要发病机制

妊娠期糖尿病(GDM)根据分型属于IV型糖尿病,不完全与我们熟知的I或者II型糖尿病相同,它具有自己独特的发病机制,是多个因素共同作用的结果。过去的观点一般都认为,妊娠期时母体和胎儿对葡萄糖需要量增加,加之胎盘激素(胎盘生长、雌孕激素、肾上腺皮质激素等)具有拮抗胰岛素的作用,使得孕妇出现轻中度胰岛素抵抗,甚至合并胰岛素分泌相对不足而最终导致GDM。目前,认为GDM发病机制至少包括但不限于下列几个方面:遗传因素、炎症反应与氧化应激、雌激素受体缺陷、脂肪因子紊乱等^[5]。

2.1 遗传因素

近年来,GDM的病因学研究逐渐深入,目前主要涉及以下4种基因:

(1) HLA-II类基因,与糖尿病易感性密切相关。

(2) 磺脲类受体1(SUR-1)基因,同样和妊娠糖尿病易感性相关。

(3) 尾加压素II(urotensinII, UII)基因,及其受体基因UIIR与T2DM的发生有着潜在的联系。由于GDM与T2DM有类似的遗传机制,从而预测GDM发病和这些基因有潜在的联系。

(4) 葡萄糖激酶(glucokinase, GCK)基因,Shaat等^[6]研究显示,GCK基因启动子的多态性可能与GDM发病有关,其等位基因A是可能的发病危险因素。

2.2 炎症因素

自从Hotamisligil取得第67届ADA杰出科学成就奖,并发表题为《肥胖和糖尿病的炎症基础》的演讲以来,糖尿病的炎症学说备受关注。同样的,炎症因子介导的慢性炎症反应也参与GDM的发病。而与GDM有关的炎症介质主要是CRP、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等。近年研究发现,Toll样受体家族为前炎症因子,与妊娠期糖尿病发病密切相关^[7]。Toll样受体,尤其是TLR-4充当了免疫反应和慢性炎症、脂代谢紊乱之间的枢纽^[8]。

大量的流行病学资料、临床试验及基础研究也证实T2DM是一种慢性低度炎症性疾病^[9]。与经典的炎症反应相比,这种慢性低水平炎症反应虽然没有典型的红、肿、热、痛表现,但传统的炎症信号通路和分子机制参与其中。

Toll样受体(Toll-like Receptor, TLR)是固有免疫中参

与模式识别的受体中的一类蛋白质,广泛表达于先天免疫和适应性免疫系统的细胞上。LPS-TLR4-NF- κ B信号通路激活并产生的多种炎症介质如细胞因子、趋化因子等的大量释放,并形成正反馈而进一步放大炎症反应。据报道,在TLR家族的各类成员中,TLR-2和TLR-4对肥胖时产生全身的代谢炎症导致胰岛素抵抗及产生血管慢性炎症导致动脉粥样硬化中起一定作用。

目前证实TLR4与常见的多个妊娠期合并症有关,比如子痫与妊娠期高血压等^[10],而且近年来发现孕期母体胎盘存在的持续慢性炎症,若异常的炎症波动可以诱发胰岛素抵抗程度,并最终导致GDM发病。TLR4在胰岛素抵抗和2型糖尿病的发病中的重要作用在国内外各项研究中反复证实^[11]同时,研究发现饱和脂肪酸来源的内源性分子也引起LPS-TLR4通路而诱发炎症反应,即产生代谢性炎症。与之相反,不饱和脂肪酸却通过多种可能途径抑制TLR4的激活和炎症因子的生成。但是,目前仍然缺乏不饱和脂肪酸应用于妊娠期糖尿病的确切机制研究,已有结果存在较大争议,尤其是单独应用EPA或DHA于治疗GDM的研究还非常少。

3 妊娠期糖尿病目前治疗方案及远景

妊娠期糖尿病的治疗是一个需要综合手段的系统工程。一般有四个组成部分,其中第一步是健康营养治疗,首先对碳水化合物的摄入量进行适当限制,保证蛋白质充分摄入以及合理控制脂肪摄入、优化各种脂肪酸的配比,尤其是饱和脂肪酸与不饱和脂肪酸的配比。最主要是要控制不利于健康的反式、饱和脂肪酸等的总摄入量。此外,降低“负面意义”的几类脂肪酸的摄入量不但对于提升高密度脂蛋白胆固醇以及降低低密度脂蛋白胆固醇的水平,而防止发生动脉硬化等具有重要意义^[12],还能抑制脂肪引起的代谢性炎症反应,控制胰岛素抵抗。

运动疗法常常作为药物治疗和营养干预的强有力补充。每日进行45min左右的有氧运动、如游泳、慢跑、跳绳等,对于改善胰岛素抵抗有非常重要的作用。建议妊娠期糖尿病患者于孕期内定期运动,合理规划运动时间和运动方式,从而辅助控制血糖^[13]。

药物治疗方面,胰岛素治疗是首选,而美国等国家同时允许使用口服降糖药,例如格列本脲、二甲双胍等药物,在妊娠糖尿病患者中的疗效和胰岛素相近,对于母婴的副作用

十分罕见。诸多研究均表明二甲双胍类药物和胰岛素在糖尿病治疗中的疗效相当,并且二甲双胍与胰岛素两者相比,产妇的剖宫产率、新生儿 Apgar 评分以及出生体重等方面均无显著差异。

近年来营养学领域提出添加一定比例的多不饱和脂肪酸 ω -3PUFA 在 GDM 患者的食物中,从而改变病人的饮食的营养素结构,在饮食方面起到治疗作用。但是多不饱和脂肪酸在 GDM 患者中应用的疗效,目前尚存在诸多争议。^[14]

4 多不饱和脂肪酸分类及其重要治疗炎症、抗血糖作用

脂肪酸是饮食中重要的营养素,脂肪酸代谢与体重变化密切相关,对维持正常人体生理活动有重要意义。目前认为,饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)属于有害健康的一类脂肪酸,相反单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)或多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)属于有利于人体健康的一类脂肪酸。而这其中的 ω -3PUFA (n -3 PUFA),主要包括植物来源的 α -亚麻酸(α -linolenic acid, ALA)、动物来源的二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic, DHA)。普通动物体内不含 n -3PUFA,极少数鱼类如三文鱼、沙丁鱼等却富含 ω -3PUFA。目前大量研究证明, ω -3PUFA 可能在对抗肥胖及相关疾病中发挥重要的生理作用^[15]。

4.1 ω -3PUFA 的抗炎机制

脂肪酸中的 ω -6PUFAs 属于人体胞膜的脂质中主要成分之一,当机体在损伤、感染等有害因素作用下时,胞膜中的磷脂酶 A2 可催化这类脂肪酸生化改变,并在环氧化酶(COX)作用下生成内过氧化物,最终转化为前列腺素类。而这些物质就是常见的促炎递质,并且在炎症发生、发展、维持中发挥重要作用。

相反来源于 ω -3PUFAs 的 EPA 等代谢途径也通过 COX 等催化作用代谢,但最终生成血栓素(TXA3)、白三烯类(LTB5、LTC5),前列腺素类(PGD3、PGE3)及前列腺环素(PGI3)等,这些代谢产物却具有更低的炎性活性相较于花生四烯酸的代谢产物^[16]。生理状况下,胞膜结构中 ω -3PUFAs 与 ω -6PUFAs 保持合理的比例,机体通过肠内

及肠外营养途径增加 ω -3PUFAs 摄入,当这个比例有利于 ω -3PUFAs 占据优势时,可以竞争性抑制 AA 等与磷脂酶 A2 结合,使得高活性炎症递质产生减少,低活性的炎症递质增加,如 Kelley 等研究发现在健康人正常膳食中添加 AA,其后单核-巨噬细胞在内毒素诱导下生 PGE2、LTB4 显著增加;与之相反,添加 DHA 的人群的单核-巨噬细胞诱导生成炎症递质却显著下降。^[17]

Lee 等^[18]引发现 DHA 可直接抑制小鼠单核细胞 LPS 受体中的 TLR-4 或其缔合分子,同时 EPA 和 DHA 均可抑制 LPS 诱导下生成的 NF- κ B 活性及 LPS 诱导下 COX-2 的表达。有研究发现, EPA 或 DHA 均可以降低炎症因子和脂多糖刺激的内皮细胞中 IL-6、IL-8、IL-4 和 TNF- α 的表达。同样,促炎细胞因子的表达在补充富含 ALA 的亚麻籽油后降低。Zhao 等^[19]发现, EPA 可通过阻止 IKBa 的磷酸化而抑制 NF- κ B 活性。随后证实 EPA 和 DHA 均可由过氧化物酶体增殖生物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor 1, PPAR1) 途径而降低 NF- κ B 活性^[20]。

4.2 ω -3PUFAs 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是妊娠糖尿病的致病中心环节,它不仅体现为高血糖,而且由于胰岛素靶细胞对胰岛素不敏感,血浆葡萄糖处于异常升高状态,代偿性导致高胰岛素血症,从而间接导致了脂肪代谢的紊乱。因此,机体以超重、肥胖的代价降低血糖,却也引起脂肪代谢的紊乱。目前研究证明, GDM 孕妇与正常孕妇比较,存在明显的 IR,高水平的胰岛素顺着胎盘进入胎儿体内从而导致胎儿的异常生长发育。^[21]

胰岛素抵抗,是指在胰岛素受体和 ISR 及胰岛素生长因子样受体-1(IGF-1)与配体胰岛素结合后,可以引起受体底物的磷酸化,从而激活关键酶磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PKB/AKT)的信号转导通路的过程中任一阶段被打断,而阻止其降低下游的糖原合成激酶的活性,加强葡萄糖的转运和糖原的合成的病理状态。有研究表明,补充 DHA 可以使胰岛素信号通路蛋白胰岛素受体底物 1(IRS-1)的表达上调,以及 p-AKT 的表达上调。^[22]王锋等研究发现,深海鱼油中富含的 EPA、DHA 混合制剂对人和动物的炎症性疾病具有重要缓解作用^[23],其认为可能通过依赖 TLR4-MyD88 信号通路发挥 n -3 PUFA 抑制炎症发生、而改善 II 型糖尿病胰岛素抵抗的作用。

5 结论

笔者猜测 ω -3PUFA 可能在妊娠糖尿病 GDM 中的起到同样的效果,其机制可能是与抑制炎症反应,改善胰岛素抵抗有关。因为在妊娠期糖尿病中存在着慢性炎症反应与其诱导的胰岛素抵抗,而且 EPA 可以抑制 II 型糖尿病等疾病中的炎症反应,使胰岛素抵抗得到改善。然而目前尚未有研究完全明确 EPA 在妊娠糖尿病中的疗效和可能的机制。因此,为了探索这一问题,并为它的使用提供理论依据而需要进一步研究。

参考文献

- [1] Wei YM, Yang HX. Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus in China[J]. Chin Med J (Engl), 2012(07):1206–1208.
- [2] Zhu WW, Yang HX, Wei YM, et al. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in china[J]. Diabetes Care, 2013(03):586–590.
- [3] Zhu C F, Peng H B, Liu G Q, et al. Beneficial effects of oligopeptides from marine salmon skin in a rat model of type 2 diabetes[J]. Nutrition, 2010(26):1014–1020.
- [4] Zhang Z, Ding Y, Dai X, et al. Epigalocatechin-3-gallate protects pro-inflammatory cytokine induced injuries in insulin-producing cells through the mitochondrial pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2011(670):311–316.
- [5] Bian H, Yan H, Zeng M, et al. Increased liver fat content and unfavorable glucose profiles in subjects without diabetes[J]. Diabetes Technol Ther, 2011(02):149–155.
- [6] 喻少敏, 郭卫春. 二十二碳六烯酸在急性脊髓损伤后早期炎症反应中的作用[J]. 临床外科杂志, 2017(04):301–303.
- [7] 韩丽荣, 魏硕名, 王旭峰, 等. 二十二碳六烯酸免疫调节活性[J]. 食品科学, 2018(03):206–212.
- [8] 蒋春闪, 吕游, 陈金传, 等. 二十二碳六烯酸对脊髓损伤大鼠神经功能恢复的影响及其机制[J]. 山东医药, 2016(32):32–34.
- [9] Endres S, Meydani SN, Ghorbani R, et al. Dietary supplementation with n-3 fatty acids suppresses interleukin-2 production and monocytic cell proliferation[J]. J Leukoc Biol, 1998(06):599–603.
- [10] Herschman HR. Primary response genes induced by growth factors and tumor promoters[J]. Annu Rev Biochem, 1991(02):281–319.
- [11] Keiiey DS, Taylor PC, Neison GJ, et al. Docosahexaenoic acid ingestion inhibits natural killer cell activity and production of inflammatory mediators in young healthy men[J]. Lipids, 1999(04):317–324.
- [12] Micallef, M.A. and M.L. Garg. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals[J]. Atherosclerosis, 2009(02):476–482.
- [13] Dasu M R, Devaraj S, Park S, et al. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects[J]. Diabetes Care, 2010(04):861–868.
- [14] 沈铿, 马丁. 妇产科学(3版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [15] Zhu WW, Yang HX, Wei YM, et al. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in china[J]. Diabetes Care, 2013(03):586–590.
- [16] 杨晓燕, 任楠楠, 张文香. 妊娠糖尿病发病率及其相关危险因素分析[J]. 陕西医学杂志, 2018(05):577–579.
- [17] 魏玉梅, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病诊断标准变迁[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013(04):295–298.
- [18] 欧阳晓璞, 陈衡. 妊娠期糖尿病发病机制研究进展[J]. 中国实用诊断与治疗杂志, 2013(06):528–529.
- [19] 袁宁霞, 翟罕, 杜冬青, 等. 妊娠期糖尿病发病机制研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2019(11):321–324.
- [20] 张娅, 徐先明. 妊娠期糖尿病病因学研究进展[J]. 实用妇科与产科杂志, 2013(29):299–302.
- [21] Jiang Z, Michal J J, Tobey D J, et al. Comparative understanding of UTS2 and UTS2R genes for their involvement in type 2 diabetes mellitus[J]. Int Biol Sci, 2008(04):96–102.
- [22] Shaat N, Karlsson E, Lemmark A, et al. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2006(49):1545–1551.
- [23] Hutchins A M, Brown B D, Cunnane S C, et al. Daily flaxseed consumption improves glycemic control in obese men and women with pre-diabetes: a randomized study[J]. Nutrition Research, 2013(05):367–375.