

队列研究案例

Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome

Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal

Gestational Diabetes Mellitus and Childhood

Glucose Metabolism

研究案例目录

- 研究背景
- 研究目的
- 研究设计
- 研究方法
- 研究结果
- 结论

研究背景:

- 1、全球范围内，儿童2型糖尿病持续增加，给公共健康和经济负担造成巨大负担。
- 2、先前的研究表明，在妊娠期糖尿病（GDM）易感人群（皮马印第安人）中，GDM会增加子代葡萄糖代谢异常的风险，尚未知该结论能否外推到其它人群。
- 3、GDM孕妇的治疗会影响GDM与子代葡萄糖代谢异常的关联，造成研究结果的差异，而轻症GDM与子代葡萄糖代谢的关联仍不明确。

研究目的:

- 1、研究未经过治疗的GDM是否影响子代的糖代谢功能。
- 2、研究母亲轻症的GDM与子代葡萄糖代谢的关联。

研究设计：

前瞻性队列研究。

纳入4160名10-14岁的HAPO队列中的儿童，检测其糖代谢情况，并与其母亲是否曾患妊娠期糖尿病（GDM）进行关联分析。

研究方法:

1. 队列的建立与基线资料的收集

1.1 GDM的诊断

孕妇在妊娠28周时接受75 g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)，测量空腹血糖(FPG)、1小时和2小时血糖(PG)。一个或多个血糖值等于或超过以下阈值则诊断为GDM（FPG ≥ 5.1 mmol / L、1-h PG ≥ 10.0 mmol / L和2-h PG ≥ 8.5 mmol / L）。以GDM孕妇为暴露组，非GDM孕妇为对照组。

研究方法:

1. 队列的建立与基线资料的收集

1.2 排除标准

本研究使用双盲，检测结果不告知护理人员和参与者。一旦参与者的血糖过高（FPG \geq 5.8 mmol/L、2-h PG为 \geq 11.1 mmol/L）或过低（2-h PG为 \leq 2.5 mmol/L）及需要治疗则告知参与者，并将其排除出此研究。

研究方法:

1. 队列的建立与基线资料的收集

1.3 基线资料的收集

采用标准化程序测量身高、体重和血压，收集人口统计学和生活方式特征，包括年龄、自我报告的种族/民族、怀孕期间是否吸烟或饮酒。

研究方法:

2. 随访

随访至妊娠34-37周时再次检测血糖值，如果随机血糖高于8.9 mmol/L，也要将参与者移出队列，接受治疗。

分娩后继续随访参与者子代至10-14岁。

研究方法:

3. 研究结局

参与者子代在10-14岁时接受C肽检测和OGTT，测量FPG、30-min PG、1-h PG和1-h PG。观察结果包括OGTT血糖值、儿童空腹血糖（IFG）受损、葡萄糖耐量（IGT）受损和胰岛素功能指标。诊断如下：空腹血糖受损根据美国糖尿病协会(ADA)标准（IFG-ADA, FPG 5.6-6.9 mmol/L）和国际儿童和青少年糖尿病协会标准（IFG-WHO, FPG 6.1-6.9 mmol/L）进行诊断；胰岛素功能指标包括Matsuda index、Insulinogenic index和Disposition index。

研究结果：

- 1、GDM和非GDM的母亲其后代糖耐量受损（IGT）患病率分别为10.6%和5.0%，调整后GDM组风险增加1.96倍；
- 2、两组后代空腹血糖受损（IFG）的患病率分别为9.2%和7.4%，调整后两组风险无统计学差异；
- 3、母亲GDM和儿童餐后30min、1h、2h血糖水平呈正相关，与胰岛素敏感及葡萄糖处理指数呈负相关；

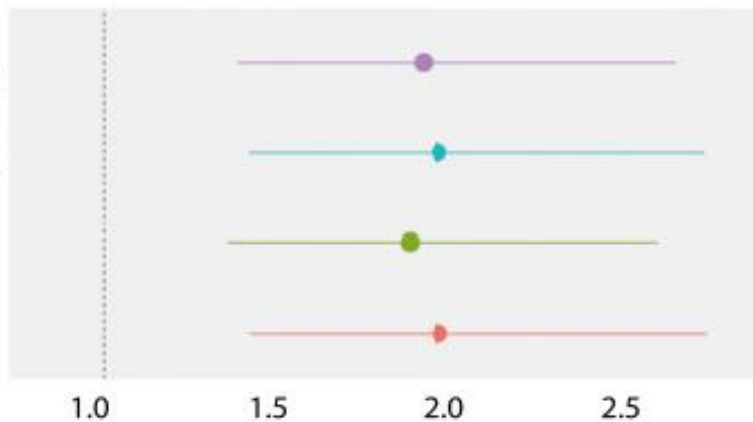
Association of maternal GDM status during pregnancy with child glucose outcomes

Continuous child metabolic outcomes	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)	β (95% CI)
	<i>P</i> value, <i>R</i> ²	<i>P</i> value, <i>R</i> ²	<i>P</i> value, <i>R</i> ²	<i>P</i> value, <i>R</i> ²
Fasting glucose (mmol/L)	0.026 (−0.0056 to 0.056) <i>P</i> = 0.11, 0.23	0.024 (−0.0072 to 0.055) <i>P</i> = 0.13, 0.23	0.021 (−0.0094 to 0.052) <i>P</i> = 0.18, 0.23	0.022 (−0.0083 to 0.053) <i>P</i> = 0.16, 0.23
30-min glucose (mmol/L)	0.27 (0.16–0.39) <i>P</i> < 0.0001, 0.12	0.28 (0.17–0.40) <i>P</i> < 0.0001, 0.12	0.27 (0.15–0.38) <i>P</i> < 0.0001, 0.12	0.28 (0.16–0.40) <i>P</i> < 0.0001, 0.12
1-h glucose (mmol/L)	0.34 (0.19–0.49) <i>P</i> < 0.0001, 0.071	0.35 (0.20–0.50) <i>P</i> < 0.0001, 0.072	0.33 (0.18–0.48) <i>P</i> < 0.0001, 0.072	0.35 (0.20–0.50) <i>P</i> < 0.0001, 0.072
2-h glucose (mmol/L)	0.20 (0.10–0.30) <i>P</i> < 0.0001, 0.079	0.20 (0.10–0.30) <i>P</i> < 0.0001, 0.079	0.18 (0.08–0.28) <i>P</i> = 0.0004, 0.095	0.20 (0.10–0.30) <i>P</i> = 0.0001, 0.096
Sum of glucose z scores	0.65 (0.41–0.88) <i>P</i> < 0.0001, 0.17	0.66 (0.42–0.90) <i>P</i> < 0.0001, 0.17	0.61 (0.37–0.84) <i>P</i> < 0.0001, 0.17	0.65 (0.41–0.88) <i>P</i> < 0.0001, 0.17
Matsuda index	−114.5 (−174.5 to −54.5) <i>P</i> = 0.0002, 0.22	−91.6 (−151.6 to −31.6) <i>P</i> = 0.0031, 0.23	−70.9 (−124.4 to −17.5) <i>P</i> = 0.010, 0.38	−76.3 (−130.3 to −22.4) <i>P</i> = 0.0063, 0.38
Insulinogenic index	−0.034 (−0.10 to 0.029) <i>P</i> = 0.28, 0.052	−0.053 (−0.12 to 0.010) <i>P</i> = 0.10, 0.058	−0.052 (−0.11 to 0.010) <i>P</i> = 0.10, 0.080	−0.060 (−0.120 to 0.0030) <i>P</i> = 0.061, 0.081
Disposition index	−0.12 (−0.17 to −0.06) <i>P</i> < 0.0001, 0.071	−0.12 (−0.18 to −0.065) <i>P</i> < 0.0001, 0.071	−0.11 (−0.17 to −0.057) <i>P</i> < 0.0001, 0.073	−0.12 (−0.17 to −0.064) <i>P</i> < 0.0001, 0.074

Model 1 was adjusted for field center + child age, sex, and pubertal status (Tanner stage 1, 2/3, 4/5, and sex × Tanner stage interaction) + maternal variables at pregnancy OGTT (age, height, mean arterial pressure, parity [0 or 1+], smoking [yes/no], drinking [yes/no], and gestational age), and child's family history of diabetes in first-degree relatives. Model 2 was model 1 + maternal BMI at pregnancy OGTT. Model 3 was model 1 + child's BMI z score. Model 4 was model 1 + maternal BMI at pregnancy OGTT + child's BMI z score.

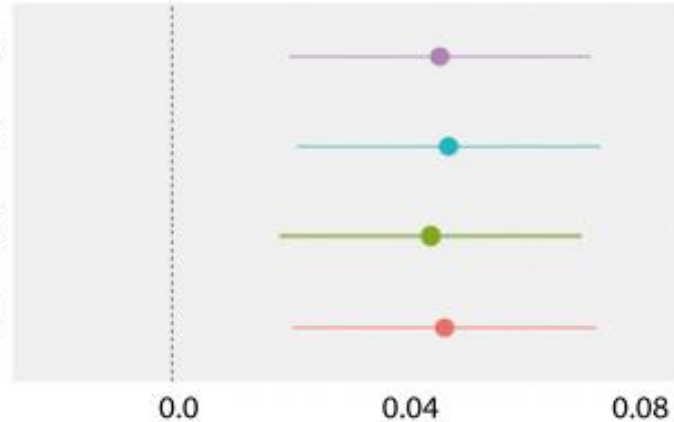
A IGT Odds Ratio (95% CI) p-value, C-statistic

1.91 (1.38-2.64)
p<0.001, C=0.70
1.96 (1.41-2.72)
p<0.001, C=0.70
1.87 (1.35-2.59)
p<0.001, C=0.71
1.96 (1.41-2.73)
p<0.001, C=0.71



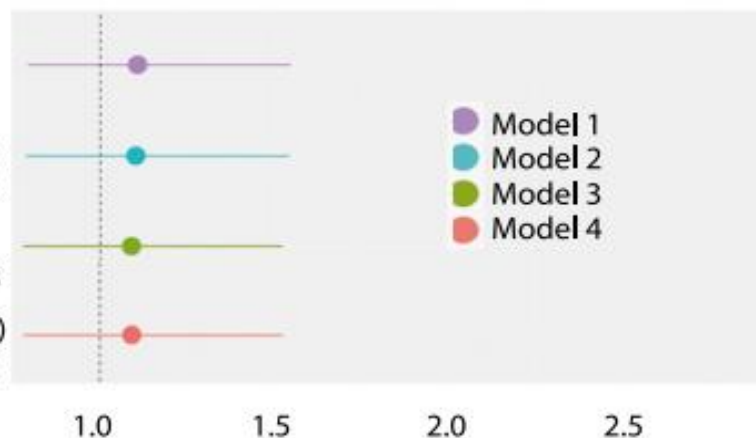
B IGT Risk Difference (95% CI) p-value

0.046 (0.020-0.071)
p<0.001
0.047 (0.022-0.073)
p<0.001
0.044 (0.019-0.070)
p<0.001
0.047 (0.021-0.072)
p<0.001



C IFG-ADA

1.11 (0.79-1.54)
p=0.55, C=0.78
1.11 (0.79-1.54)
p=0.58, C=0.78
1.09 (0.78-1.52)
p=0.62, C=0.78
1.09 (0.78-1.52)
p=0.61, C=0.78



D IFG-ADA

0.0066 (-0.018-0.031)
p=0.60
0.0063 (-0.019-0.031)
p=0.62
0.0057 (-0.019-0.031)
p=0.54
0.0059 (-0.019-0.031)
p=0.64

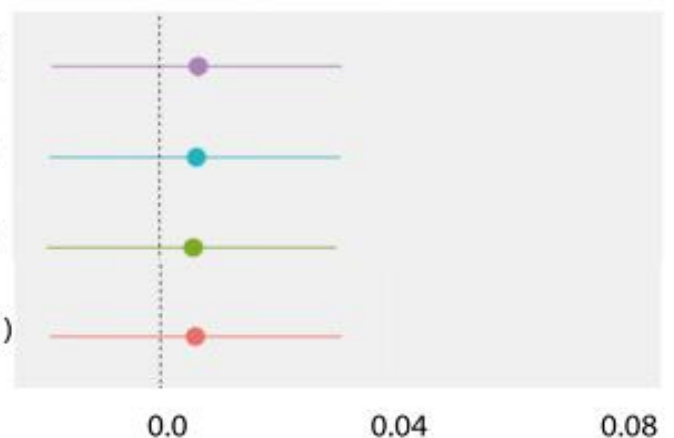


Figure 1—ORs (95% CIs), *P* values, and C-statistics from logistic regression analyses and risk differences (95% CIs) and *P* values for the association of maternal GDM during pregnancy with outcomes in HAPO FUS children. *A* and *B*: IGT. *C* and *D*: IFG-ADA. Results are presented for each outcome for model 1 (purple), model 2 (blue), model 3 (green), and model 4 (orange) covariates.

结论：

母亲GDM是后代IGT患病的独立危险因素。