

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.17.020

血清 25-羟维生素 D 与妊娠糖尿病相关性分析*

王凯航¹, 向菲^{2△}

(1. 贵阳医学院研究生学院 550004; 2. 贵阳市第二人民医院内分泌代谢科 550081)

[摘要] 目的 分析妊娠糖尿病(GDM)患者维生素 D 水平,探讨维生素 D 与 GDM 胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能的关系。

方法 入选 2013 年 7 月至 2014 年 1 月在贵阳市第二人民医院进行常规产检的妊娠 24~28 周单胎孕妇, GDM 30 例, 血糖正常者 30 例作为对照, 比较两组稳态模式胰岛素抵抗指数(HOME-IR)、胰岛素敏感指数(ISOGTT)、稳态模式胰岛 β 细胞功能指数(HOME-β)、早相胰岛素分泌指数(ΔI30/ΔG30)、血清 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平以及一般临床指标, 采用多元逐步回归分析评价 25(OH)D 与血糖、胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能等指标相关性。结果 GDM 组血清 25(OH)D 水平低于对照组[(20.33±5.26) vs (23.74±7.24) ng/mL ($P < 0.05$)]; 空腹血糖升高的妊娠妇女 25(OH)D 水平低于空腹血糖正常者[(17.88±6.96) vs (23.02±6.71) ng/mL ($P < 0.05$)]; 多元逐步回归分析显示, 空腹血糖与 25(OH)D 独立相关($\beta = -0.283, P < 0.05$), ISOGTT 与 25(OH)D 独立相关($\beta = 0.245, P < 0.05$)。结论 GDM 患者体内 25(OH)D 水平较对照组低, 25(OH)D 水平和空腹血糖相关, 25(OH)D 缺乏可能通过降低胰岛素敏感性影响糖代谢。

[关键词] 糖尿病, 妊娠; 25-羟维生素 D; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R58

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)17-2362-03

Analysis of the correlation between serum 25-hydroxy vitamin D and gestational diabetes mellitus*

Wang Kaihang¹, Xiang Fei^{2△}

(Research Institute, Guiyang Medical College, Guiyang, Guizhou 550004, China; Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Guiyang, Guiyang City, Guizhou 550081, China)

[Abstract] Objective To analyze vitamin D levels in patients with gestational diabetes mellitus(GDM), and to explore the relationships between vitamin D and insulin resistance and pancreatic beta-cell function of these patients. Methods Single pregnant women with 24 weeks to 28 weeks of pregnancy in the Second People Hospital of Guiyang were selected at July 2013 to January 2014, 30 cases were diagnosed with GDM(GDM group) and 30 normal blood glucose were divided into control group. homeostasis model assessment β-cell function(HOMA-β), early phase insulin secretion index(ΔI30/ΔG30), homeostasis model assessment insulin resistance index(HOMA-IR), insulin sensitivity index(ISOGTT) and general clinical index were compared. The correlations of serum 25-hydroxyvitaminD[25(OH)D] with blood glucose, insulin resistance and pancreatic beta-cell function were evaluated by using multiple stepwise regression analysis in two group. Results The level of serum 25-(OH)D in GDM group was lower than that in control group[(20.33±5.26) vs (23.74±7.24) ng/mL ($P < 0.05$)]. The level of serum 25-(OH)D in GDM group was lower than those in control group[(17.88±6.96) vs (23.02±6.71) ng/mL ($P < 0.05$)]; Multiple regression analysis showed that fasting glucose levels was independently associated with 25(OH)D($\beta = -0.283, P < 0.05$), and ISOGTT had independent correlations with 25(OH)D($\beta = 0.245, P < 0.05$). Conclusion Patients in GDM group had a lower Vitamin D level than that in control group, which was related to fasting glucose. The vitamin D deficiency may affect glucose metabolism by reducing insulin sensitivity in pregnant women.

[Key words] diabetes mellitus, gestational; 25-hydroxyvitamin D; insulin resistance

妊娠期维生素 D 缺乏是非常普遍的^[1]。Homles 等^[2]研究发生 95% 的妊娠妇女与非妊娠妇女均有维生素 D 缺乏。Yu 等^[3]发现亚洲妊娠妇女(47%)有着较为严重的维生素 D 缺乏。国内贵阳地区妊娠妇女维生素 D 缺乏发生率为 83.6%^[4]。一些观察性研究发现维生素 D 缺乏可能增加母体妊娠糖尿病(GDM)发病风险, 然而我国关于维生素 D 与 GDM 相关分析较少, 本研究旨在分析 GDM 患者维生素 D 水平, 以及维生素 D 与 GDM 胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 7 月至 2014 年 1 月在贵阳市第二人

民医院进行产前检查的妊娠 24~28 周妇女, 行两步法葡萄糖耐量试验(OGTT)诊断为 GDM 30 例(GDM 组), 血糖正常孕妇 30 例(对照组)。GDM 诊断按照美国糖尿病学会(ADA) 2011 发布的诊断标准: 75 g OGTT 符合下列任何 1 项即可诊断为 GDM: (1) 空腹血糖大于或等于 5.1 mmol/L; (2) OGTT 1 h 血糖大于或等于 10.0 mmol/L; (3) OGTT 2 h 血糖大于或等于 8.5 mmol/L。所有人组者均为单胎受孕且孕前健康的孕中期(孕 24~28 周)女性。本研究的程序符合本院人体试验委员会所制定的伦理学标准, 按照自愿参加原则。

1.2 方法

* 基金项目: 贵阳市科技与民生计划项目[(2013103)3 号]。 作者简介: 王凯航(1990-), 硕士在读, 主要从事内分泌系统疾病的研究。

△ 通讯作者, Tel: 18685418777; E-mail: 5833125@163.com。

表 1 两组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	孕前体质量 (kg)	孕前 BMI (kg/m ²)	孕周 (周)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
对照组	30	26±2.9	51.0±6.0	20.2±2.3	25.7±1.4	112±6	71±6	2.55±0.62	5.80±1.14	3.35±0.88	1.96±0.36
GDM 组	30	30±4.9 ^a	57.1±8.0 ^a	22.4±2.8 ^a	26.1±1.3	109±6	70±6	3.30±1.19 ^a	5.52±1.12	3.02±0.79	1.90±0.40
t		4.261	3.159	3.135	1.266	1.081	0.926	3.093	-0.972	-1.522	-0.578
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

续表 1 两组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP (mg/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	P ³⁺ (mmol/L)	PTH (ng/mL)	25(OH)D (ng/mL)	HOMA-β	HOMA-IR	ΔI30/ΔG30	ISOGTT
对照组	30	3.22±3.19	2.19±0.12	1.15±0.12	43.10±13.60	23.74±7.24	266.83±152.01	1.89±1.00	37.62±21.29	44.71±12.24
GDM 组	30	3.87±3.24	2.21±0.13	1.19±0.17	43.39±15.51	20.33±5.26	231.15±123.88	3.56±1.19	22.79±17.09	93.18±33.59
t		-0.779	0.886	1.151	0.075	-2.218	-0.997	1.954	5.886	-0.276
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

1.2.1 分组 对研究对象先行 50 g OGTT 进行初筛,服糖后 1 h 血糖高于 7.2 mmol/L 的 110 名孕妇于 3 d 后进行 75 g OGTT,抽取空腹、服糖后 30、60、120、180 min 各时相肘正中静脉全血,按上述诊断标准诊断 GDM 30 例为 GDM 组,随机选取 OGTT 血糖正常的孕妇 30 例为对照组。

1.2.2 实验室检查 血糖采用己糖激酶终点法检测,胰岛素和甲状腺旁腺素 (PTH) 采用电化学发光分析仪。三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、C 反应蛋白 (CRP)、钙离子 (Ca²⁺)、磷离子 (P³⁺) 采用 AU5400/AU2700 全自动生化分析仪测定。25(OH)D 采用高效液相色谱-串联质谱法 (HPLC-MS/MS) 进行检测;于采血当天测坐位血压、测量身高、体质量并记录孕前体质量,计算体质量指数 (BMI)。

1.2.3 评价指标计算 以稳态模式胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛素敏感指数 (ISOGTT) 评价胰岛素敏感性;计算公式为:HOME-IR=(FPG×FINS)/22.5, ISOGTT=10 000/sqrt [FPG×FINS×平均血糖×平均胰岛素]。以稳态模式胰岛 β 细胞分泌指数 (HOMA-β)、早相胰岛素分泌指数 (ΔI30/ΔG30) 评价胰岛 β 细胞功能,计算公式为 HOME-β=(FINS×20)/(FPG-3.5), ΔI30/ΔG30=(INS30-FINS)/(PG30-FPG), 其中 FPG、PG30、PG60、PG120、PG180 分别表示 OGTT 空腹、0.5、1.0、2.0、3.0 h 血糖, FINS、INS30、INS60、INS120、INS180 分别表示 OGTT 后空腹、0.5、1.0、2.0、3.0 h 胰岛素;平均血糖为糖负荷后各时间点血糖的平均值,平均胰岛素为糖负荷后各时间点胰岛素的平均值。根据 2011 年美国内分泌学会《维生素 D 缺乏治疗和预防临床指南》,将血清 25(OH)D<20 ng/mL(50 mmol/L) 定义为维生素缺乏^[5]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两均数比较采用独立样本 t 检验。胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能指标、临床一般资料与 25(OH)D 相关性采用多元逐步回归分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 与对照组比较,GDM 组年龄较大、孕前体质量较重、孕前 BMI 及 TG 较高,差异有统计学意义

(P<0.05); 两组间年龄、孕周、HDL-C、LDL-C、Ca²⁺、P³⁺、PTH、收缩压、舒张压、CRP 比较,差异无统计学差异(均 P>0.05);GDM 组 HOME-IR、ISOGTT 较对照组高,差异有统计学意义(P<0.05),GDM 组 ΔI30/ΔG30 较对照组低,差异有统计学意义(P<0.05),两组 HOMR-β 比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。

2.2 空腹血糖和 25(OH)D 关系 与对照组比较,GDM 组 25(OH)D 水平较低,差异有统计学意义(P<0.05),按 GDM 诊断标准的 3 个不同时间点血糖值,将受试者重新分布,结果显示空腹血糖升高的孕妇 25(OH)D 水平低于空腹血糖正常者,差异有统计学意义(P<0.05);以空腹血糖为因变量,年龄、孕周、TG、TC、孕前 BMI、收缩压、CRP、Ca²⁺、P³⁺、PTH、25(OH)D 为自变量行多元逐步回归分析,结果显示空腹血糖与 25(OH)D、TG、孕前 BMI 独立相关(标准系数 β 分别为 -0.283、0.282、0.267,P<0.05)。见表 2。

表 2 25(OH)D 与各点血糖值的关系 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

时间点	空腹血糖 (mmol/L)	n	25(OH)D	F	P
空腹	<5.1	44	23.02±6.71	0.108	<0.05
	≥5.1	16	17.88±6.96		
服糖后 1 h	<10.0	44	22.60±6.97	2.062	>0.05
	≥10.0	16	20.34±4.91		
服糖后 2 h	<8.5	49	22.81±4.83	1.559	>0.05
	≥8.5	11	21.88±6.13		

2.3 25(OH)D 与妊娠妇女胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能的相关性 以所有受试者为对象,以 ISOGTT 为因变量,年龄、孕周、TG、TC、孕前 BMI、收缩压、CRP、Ca、P、PTH、25(OH)D 为自变量行多元逐步回归分析,结果显示 ISOGTT 与 25(OH)D、孕前 BMI、TG 独立相关(标准系数 β 分别为 0.245、-0.267、-0.319,P<0.05)。多元逐步回归分析显示,HOME-IR 与 TG、孕前 BMI、CRP 独立相关(标准系数 β 分别

为 0.295、0.327、0.225, $P < 0.05$)。而 25(OH)D 与 $\Delta I30/\Delta G30$ 、HOMA- β 无明显相关。

3 讨论

目前 GDM 的发病机制尚不完全清楚,多数观点认为 GDM 患者可能存在两种胰岛素抵抗,一种为妊娠期间胎盘分泌的甾体类激素所致生理性胰岛素抵抗,另一种为妊娠前期已存在的慢性胰岛素抵抗。随着对 GDM 发病机制的不断探讨,目前认为基因异常及遗传易感性、营养因素、炎症因子、脂肪细胞因子、氧化应激、线粒体活性下降、维生素 D 缺乏等共同参与了 GDM 的发生。本研究中 GDM 组在年龄、孕前体质量、孕前 BMI、TG、HOME-IR、ISOGTT、 $\Delta I30/\Delta G30$ 、25(OH)D 与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),与以往报道一致,认为 GDM 是一种多种因素所致的疾病。

本研究对维生素 D 水平与 GDM 的关系做初步的探讨,维生素 D 在体内经肝、肾羟化后代谢为 1,25-二羟维生素 D,从而发挥其生物学效应,其前体 25(OH)D 在血液循环中相对稳定,是评估血液维生素 D 状态的主要标志物^[6]。有研究报道了低水平的 25(OH)D 与 GDM 发生有关:来自伊朗的病例对照研究^[7],患 GDM 妊娠期妇女 25(OH)D 水平明显低于糖耐量正常的妊娠期妇女。Zhang 等^[13]则报道美国人群中,25(OH)D 浓度每降低 12.5 nmol/L,妊娠期糖尿病风险即增加 29%。本研究中 GDM 组的 25(OH)D 的水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。空腹血糖升高者 25(OH)D 水平较空腹血糖正常者低,差异有统计学意义($P < 0.05$),且多元逐步回归分析也显示,空腹血糖和 25(OH)D 水平独立相关,这与来自澳大利亚一项研究结果相符^[8];此外,早在多年前就有长期外源性补充维生素 D 后空腹血糖和胰岛素抵抗显著下降的报道^[9]。

维生素 D 影响糖代谢具体机制值得进一步探讨,基于 2 型糖尿病的观察研究以及动物实验指出活化的维生素 D 能够激活、保护胰岛 β 细胞^[10]。吴冕等^[11]研究中指出 25(OH)D 水平与 1 型糖尿病患者中胰岛 β 细胞功能相关。此外,有研究表明维生素 D 缺乏导致脂肪组织在该组织内沉积使得胰岛素抵抗增加。Chiu 等^[12]发现血清 25(OH)D 与胰岛素敏感性呈正相关,维生素 D 缺乏者有更高的胰岛素抵抗和 2 型糖尿病危险。

以上研究均基于 2 型或 1 型糖尿病,然而关于维生素 D 影响 GDM 患者糖代谢的研究较少,本研究对 25(OH)D 与 GDM 患者胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能的相关性作初步探讨,发现 25(OH)D 水平与 ISOGTT 相关,ISOGTT 反映葡萄糖的肝输出及外周组织利用葡萄糖时的胰岛素敏感度,其值越低,表明机体对胰岛素越不敏感。HOME-IR 与 TG、孕前 BMI、CRP 独立相关,支持肥胖、血脂异常、炎症因素参与、维生素 D 缺乏共同参与妊娠期妇女胰岛素抵抗的观点。

本研究未发现 25(OH)D 与 $\Delta I30/\Delta G30$ 、HOMA- β 相关,与上述关于 2 型或 1 型糖尿病研究结论不同,考虑 GDM 作为糖尿病一类独立亚型,确有不同之处。此外,本研究样本含量少,为横断面研究,且评价胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的指标也有其局限性,尚不能明确妊娠期间维生素 D 水平与 GDM

发病之间相关程度以及补充维生素 D 是否有助于防止 GDM 的发生,今后尚需进一步开展追踪观察以及干预性前瞻研究进一步明确维生素 D 缺乏与妊娠糖尿病的关系。

参考文献

- [1] Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3753.
- [2] Homles VA, Barnes MS, Alexander HD, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study [J]. *Br J Nutr*, 2009, 12(6): 876-881.
- [3] Yu CK, Sykes L, Sethi M, et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy [J]. *Clin Endocrinol*, 2009, 70(5): 685-690.
- [4] Xiang F, Jiang J, Li H, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in pregnant women working indoors and residing in Guiyang, China [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(7): 503-507.
- [5] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1-20.
- [6] 胡杰好, 陈朝彦, 覃桦, 等. 危重患者维生素缺乏及其对预后的影响. [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(10): 827-831.
- [7] Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, et al. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus [J]. *Nutr Clin Pract*, 2010, 25(5): 524-527.
- [8] Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes [J]. *Diabet Med*, 2008, 25(6): 678-684.
- [9] Pittas AG, Harris SS, Stark PC, et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non-diabetic adults [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(5): 980-986.
- [10] Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, et al. A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(8): 2077-2081.
- [11] 吴冕, 陆俊茜, 黄凯, 等. 维生素 D 与 1 型糖尿病患者 β 细胞功能的相关性分析. [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(10): 832-835.
- [12] Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(5): 820-825.