

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.011

◇临床医学◇

妊娠糖尿病病人血清 25-羟维生素 D 与糖化血红蛋白及胰岛素抵抗的相关性分析

候斐, 张琳, 高琳, 廖鑫, 程玉华

作者单位: 遵义医学院附属医院内分泌科, 贵州 遵义 563099

通信作者: 高琳, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为糖尿病与脂肪因子, E-mail: lgzym@sina.com

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660142)

摘要:目的 探讨妊娠糖尿病(GDM)病人血清 25-羟维生素 D(25-OH-Vit D)水平的变化与糖化血红蛋白(HbA_{1c})及胰岛素抵抗(IR)的相关性。方法 收集2016年9月至2017年9月遵义医学院附属医院就诊的GDM病人123例,按照不同的25-OH-Vit D水平进行分组,维生素D严重缺乏组即Vit-SD组(25-OH-Vit D < 10 ng/mL)及维生素D非严重缺乏组即Vit-NSD组(25-OH-Vit D ≥ 10 ng/mL),比较不同组别病人的临床资料,并对25-OH-Vit D与HbA_{1c}及胰岛素抵抗的相关性进行分析。结果 Vit-SD组中HbA_{1c}[(6.28 ± 1.23)%比(5.66 ± 0.60)%]、FPG[(5.95 ± 0.61)mmol/L比(5.52 ± 0.77)mmol/L]、FINS(12.50 U/mL比8.90 U/mL)和HOMA-IR(3.26比2.26)高于Vit-NSD组,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清25-OH-Vit D的水平与FPG、FINS、HOMA-IR呈负相关($r = -0.335, r = -0.381, r = -0.448$),相关性差异有统计学意义($P = 0.011, P = 0.006, P = 0.001$)。结论 妊娠期间维生素D的缺乏与其糖代谢异常和IR有关,GDM病人予以适当补充维生素D制剂,有助于改善其血糖水平及胰岛素抵抗情况。**关键词:**妊娠糖尿病; 25-羟维生素D; 胰岛素抵抗; 血红蛋白A,糖基化

Correlation of serum 25-hydroxyvitamin D with hemoglobin a1c and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus

HOU Fei, ZHANG Lin, GAO Lin, LIAO Xin, CHENG Yuhua

Author Affiliation: Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563099, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum level of 25-OH-Vit D and HbA_{1c} and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus. **Methods** A total of 123 gestational diabetes mellitus (GDM) patients admitted to the affiliated hospital of Zunyi medical college from September 2016 to September 2017 were collected and analyzed. The clinical data of patients in different groups were compared and the correlation between 25-OH-Vit D and HbA_{1c} and insulin resistance was analyzed. Vitamin D deficiency was defined as Vit-SD (25-OH-Vit D < 10ng/ml) and Vit-NSD (25-OH-Vit D > 10 ng/mL). **Results** Vit-SD group and Vit-NSD group had higher HbA_{1c} [(6.28 ± 1.23)% vs. (5.66 ± 0.60)%], fasting glucose [(5.95 ± 0.61)mmol/L vs. (5.52 ± 0.77)mmol/L], fasting insulin (12.50 U/mL vs. 8.90 U/mL) and HOMA-IR (3.26 vs. 2.26) than Vit-NSD group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum level of 25-OH-Vit D was negatively correlated with fasting glucose, fasting insulin and HOMA-IR ($r = -0.335, r = -0.381, r = -0.448$), and the correlation was statistically significant ($P = 0.011, P = 0.006, P = 0.001$). **Conclusion** Vitamin D deficiency during pregnancy is associated with abnormal glucose metabolism and IR. Appropriate Vitamin D supplements in GDM patients may help to improve their blood glucose levels and insulin resistance.

Key words: Gestational diabetes mellitus; 25-OH-Vit D; Insulin resistance; Hemoglobin A, glycosylated

妊娠糖尿病(GDM)是在妊娠期间首次发现或发生的不同程度的糖耐量异常,同时为胰岛素抵抗(IR)和代偿性胰岛素分泌受损的结果。其发生不仅增加母儿的近期并发症(巨大儿、胎儿宫内发育异常,母亲易发先兆子痫等),同样影响其远期健康^[1-2]。近年来研究发现,低维生素D水平与胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损之间存在相关性^[3]。目前关于维生素D与糖化血红蛋白(HbA_{1c})及胰岛素抵抗的关系研究较少。

因此,本研究基于维生素D缺乏情况分组分析,以观察GDM孕妇血清25-羟维生素D(25-OH-Vit D)水平的变化与糖化血红蛋白及胰岛素抵抗之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年9月至2017年9月遵义医学院附属医院内分泌科就诊并明确诊断的GDM病人123例。年龄范围为25~39岁,年龄(33.37 ± 4.92岁),孕妇于24~28周行口服葡萄糖耐

量(OGTT)试验,研究对象排除甲状腺功能亢进、库欣综合征、胰腺炎、贫血、骨质疏松、自身免疫性疾病以及其他骨代谢异常疾病,且近期均无摄入维生素药物及钙剂史。病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。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 GDM诊断标准 据《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》推荐的标准^[4]:孕期任何时间行75 g OGTT,空腹血糖5.1~7.0 mmol/L,OGTT 1 h血糖 $\geq$ 10.0 mmol/L,OGTT 2 h血糖 $<$ 8.5~11.1 mmol/L,上述血糖值之一达标即诊断GDM。

1.2.2 分组 根据美国内分泌学会推荐的血清25-OH-Vit D水平情况分为维生素D严重缺乏组(Vit-SD, 25-OH-Vit D $<$ 10 ng/mL)和维生素D非严重缺乏组(Vit-NSD, 25-OH-Vit D $\geq$ 10 ng/mL)^[5]。

1.2.3 检测指标 入院后第2天查空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2hPG)、HbA_{1c}、血脂、25-OH-Vit D、空腹胰岛素(FINS)、HOMA-IR、血钙、血磷等。

1.2.4 检测方法 FPG禁食8 h以上于次日清晨抽取静脉血5 mL离心分离血清后送检,采用葡萄糖氧化酶法,糖化血红蛋白采用高效液相色谱法检测;FINS检测采用ADVIA DX3检测仪,使用化学发光免疫法,稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMR-IR),公式如下:HOMA-IR = FPG $\times$ FINS/22.5。

1.3 统计学方法 使用SPSS 23.0软件进行统计分析,连续性正态分布变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布变量用中位数(四分位数间距)表示,两组计量资料比较采用独立样本 t 检验或秩和检验,正态分布变量间相关关系采用Pearson相关分析法,非正态分布

变量间关系采用Spearman相关分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 Vit-SD组HbA_{1c}、FPG、FINS、HOMA-IR高于Vit-NSD组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间血钙、血磷、血脂均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 25-OH-Vit D与相关指标的相关性分析 血清25-OH-Vit D的水平与FPG、FINS、HOMA-IR呈负相关,相关性差异有统计学意义。见表2。

表2 25-OH-Vit D与相关指标的相关关系分析

变量	相关系数	P值
FPG	-0.335	0.011
FINS	-0.381	0.006
HOMA-IR	-0.448	0.001
HbA _{1c}	-0.227	0.096

3 讨论

GDM为常见的孕产妇并发症,全球患病率为4.1%~27.5%^[6]。Zhang等^[7]报道,在普遍筛选的中国城市女性人群中,GDM患病率显著增加,从1999-2008年调整后的GDM患病率从2.4%上升至6.8%,增加了2.8倍。临床研究显示GDM孕妇妊高症、胎膜早破、剖宫产、巨大儿的比例明显高于正常妇女。维生素D是一种脂溶性维生素,来源于食物及阳光,近年来许多研究发现^[8]其活性代谢产物在胰岛素抵抗中发挥作用,而胰岛素抵抗为GDM的发生基础,因此维生素D已成为研究GDM的热点问题之一,并有学者对中国人群进行研究发现^[9] 25-OH-Vit D缺乏与GDM的发生风险增加有关。

表1 GDM123例Vit-SD组与Vit-NSD组一般资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	FPG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA _{1c} / (%, $\bar{x} \pm s$)	血钙/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血磷/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FINS/[U/ mL, $M(P_{25}, P_{75})$]
Vit-SD组	47	33.97±5.60	5.95±0.61	6.28±1.23	2.18±0.16	1.21±0.23	12.50(10.25, 14.55)
Vit-NSD组	76	32.96±4.41	5.52±0.77	5.66±0.60	2.20±0.10	1.27±0.20	8.90(8.30, 10.88)
<i>t</i> (<i>Z</i>)值		0.985	2.249	2.266	0.862	-1.353	(-3.176)
<i>P</i> 值		0.327	0.029	0.030	0.391	0.179	0.001

组别	HOMA-IR/ $M(P_{25}, P_{75})$	TC/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	TG/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	HDL-C/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	LDL-C/[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
Vit-SD组	3.26(2.64, 4.36)	4.60(3.13, 5.47)	4.02(3.04, 5.11)	1.23(1.08, 1.58)	2.60(2.25, 2.83)
Vit-NSD组	2.26(1.88, 2.69)	4.57(2.98, 5.44)	4.20(3.07, 4.88)	1.28(1.09, 1.59)	2.68(2.34, 3.28)
<i>Z</i> 值	-3.146	-0.032	-0.190	-0.557	-1.273
<i>P</i> 值	0.001	0.975	0.849	0.577	0.203

注:FPG为空腹血糖,HbA_{1c}为糖化血红蛋白,FINS为空腹胰岛素,HOMA-IR为胰岛素抵抗指数,TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,HDL-C为高密度脂蛋白,LDL-C为低密度脂蛋白

国外相关研究表明^[10-11]孕妇血清 25-OH-Vit D 浓度与空腹血糖、空腹胰岛素及 HOMA-IR 指数呈负相关, GDM 是胰岛素抵抗和代偿性胰岛素分泌受损的结果。本研究中 Vit-SD 组中 FPG、FINS、HOMA-IR 明显高于 Vit-NSD 组, 且血清 25-OH-Vit D 的水平与 FPG、FINS、HOMA-IR 呈显著负相关, 与上述结果一致, 相关作用机制存在几方面因素, 有研究指出^[12-13], 25-(OH)₂D₃ 主要存在于胰岛 β 细胞内, 可以增加细胞内钙水平, 通过抑制免疫调节促进胰岛素分泌并抑制 β 细胞凋亡。当分泌不足时, 可阻碍胰岛 β 细胞合成和分泌胰岛素, 促发糖尿病。同时 Lee 等^[14]证实, 25-(OH)₂D₃ 可以直接抑制过氧化物酶体增殖物活化受体的表达, 并抑制 3T3-L1 前脂肪细胞分化, 发挥其抗脂肪形成作用, 最终减少外周组织的胰岛素抵抗。在怀孕状态下, 孕妇体重负荷增加, 户外活动减少也会引起生理性的胰岛素抵抗的发生, 并导致糖化血红蛋白升高, 血糖持续上升, 进而引起一系列母婴不良结局。有研究表明^[15] GDM 孕妇 HbA_{1c} 水平与血清维生素 D 含量呈负相关; 而本研究结果提示两组相关程度不明显或无明显相关, 可能一方面可能由于本组研究样本量较少; 另一方面 GDM 为一种特殊类型糖尿病, 因妊娠期多种激素影响, 使得妊娠过程血糖波动较大。

综上所述, 25-OH-Vit D 缺乏与妇女妊娠期间胰岛素抵抗和糖代谢异常有关。目前对 GDM 的治疗方式包括饮食调整、适量运动及应用胰岛素, 然而早期预防及寻找诊治 GDM 的新靶点及其重要。若予以适当补充维生素 D 制剂, 可能有助于改善 GDM 病人血糖水平及胰岛素抵抗情况。

参考文献

- [1] ASSOCIATION AD. Gestational diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2004, 24(6877): S88-S90.
- [2] ZHU W, YANG H, YAN J, et al. Response to comment on: zhu et al. Fasting plasma glucose at 24-28 weeks to screen for gestational diabetes mellitus: new evidence from China [J]. Diabetes Care, 2013, 36(7): 2038-2040.
- [3] CHIU KC, CHU A, GO VLW, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2004, 79(5): 820.
- [4] 贾伟平. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华医学会糖尿病学分会, 2017.
- [5] RODBARD HW, JELLINGER PS, DAVIDSON JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control [J]. Endocrine Practice, 2009, 15(6): 540-559.
- [6] GUARIGUATA L, LINNENKAMP U, BEAGLEY J, et al. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy [J]. Diabetes Research & Clinical Practice, 2014, 103(2): 176-185.
- [7] ZHANG F, DONG L, ZHANG C P, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus in Chinese women from 1999 to 2008 [J]. Diabetic Medicine, 2011, 28(6): 652-657.
- [8] 杨立颖, 张巍, 范玲, 等. 北京城区健康育龄妇女血清 25-羟维生素 D 水平及胰岛素抵抗的关系 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2012, 13(4): 263-266.
- [9] WANG Y, LI H, ZHENG M, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in the Chinese population: A prospective cohort study [J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195700. DOI: 10.1371/journal.pone.0195700.
- [10] CLIFTON-BLIGH R J, MCEL DUFF P, MCEL DUFF A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes [J]. Diabetic Medicine, 2010, 25(6): 678-684.
- [11] LACROIX M, BATTISTA M C, DOYON M, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus [J]. Acta Diabetologica, 2014, 51(4): 609-616.
- [12] BAZHECHT M, GOLDFINE AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. [J]. Current Opinion in Endocrinology Diabetes & Obesity, 2010, 17(2): 113.
- [13] 李明霞, 赵轶峰, 左丽娟, 等. 2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D-3 水平与胰岛素早相分泌的相关性分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(24): 2411-2413.
- [14] LEE S, LEE D K, CHOI E, et al. Identification of a functional vitamin D response element in the murine Insig-2 promoter and its potential role in the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes [J]. Molecular Endocrinology, 2005, 19(2): 399.
- [15] 周海仙, 许群, 蔡平生. 高剂量维生素 D 防治肥胖孕妇妊娠期糖尿病的作用研究 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(11): 1911-1914.

(收稿日期: 2018-09-04, 修回日期: 2018-10-15)