

## · 临床论著 ·

妊娠晚期血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 与胰岛素抵抗及骨代谢相关研究

黄文卿 范玲 刘韬 张巍

**【摘要】** 目的 探讨妊娠晚期血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> [25-hydroxyvitaminD<sub>3</sub>, 25-(OH)D<sub>3</sub>] 对胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 及骨代谢影响。方法 60 例妊娠晚期妇女, 排除高血压、肝肾疾病以及其他代谢性疾病 [妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 除外]。检测血清 25-(OH)D<sub>3</sub>、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)、骨碱性磷酸酶 (bone-specific alkaline phosphatase, BALP)、钙 (Ca) 及磷 (P) 水平。结果 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平中位数为 29.30 nmol/L, 处于不足状态。与 FBG [ (4.51 ± 0.54) mmol/L ]、FINS (中位数为 12.88 mU/L)、IR (中位数为 2.68) 呈明显负相关关系 ( $r = -0.379, P = 0.004$ ;  $r = -0.351, P = 0.008$ ;  $r = -0.321, P = 0.016$ ); 与 PTH (中位数为 31.22 pg/ml)、BALP [ (26.71 ± 10.37) μg/L ] 也呈负相关关系 ( $r = -0.525, P = 0.000$ ;  $r = -0.373, P = 0.004$ ); 与血 Ca [ (2.14 ± 0.10) mmol/L ]、血 P (中位数为 1.41 mmol/L) 则无明显相关性 ( $P > 0.05$ )。根据有无 GDM 进行分组, GDM 组血清 25-(OH)D<sub>3</sub> (中位数为 25.02 nmol/L) 水平明显低于对照组 (中位数为 31.74 nmol/L) ( $Z = -2.317, P = 0.021$ ); GDM 组 FBG [ (4.77 ± 0.63) mmol/L ]、FINS (中位数为 17.47 mU/L)、IR (中位数为 3.27) 明显高于对照组 ( $P = 0.002, P = 0.002, P = 0.011$ ); BALP 也明显高于对照组 ( $P = 0.042$ )。两组血清中 PTH、Ca 以及 P 差异无统计学意义。结论 妊娠晚期 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平与 IR 呈负相关, 且处于不足状态; 其中 GDM 妇女 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平又明显低于非 GDM 妇女; 维生素 D 不足与缺乏同时也导致了妊娠晚期妇女骨代谢改变。

**【关键词】** 糖尿病, 妊娠; 骨化二醇; 碱性磷酸酶; 胰岛素抵抗

**Effects of serum 25-(OH)D<sub>3</sub> on the glycometabolism and bone metabolism of late pregnancy women**

HUANG Wen-qing, FAN Ling, LIU Tao, ZHANG Wei. Department of Neonatology, Beijing Obstetric Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100026, China

Corresponding author: ZHANG Wei, Email: zw296@sina.com

**【Abstract】 Objective** To explore the effects of serum 25-(OH)D<sub>3</sub> on the glycometabolism and bone metabolism of late pregnancy women. **Methods** Women of late pregnancy were selected, and hypertension, liver, kidney disease and other metabolic diseases were excluded (except the gestational diabetes mellitus). 25-(OH)D<sub>3</sub>, FPG, FINS, PTH, BALP, Ca and P were measured. **Results** In the 60 late pregnancy women the serum 25-(OH)D<sub>3</sub> median was 29.30 nmol/L, which was negatively correlated to FBG [ (4.51 ± 0.54) mmol/L ], FINS (12.88 mU/L), IR (2.68) ( $r = -0.379, P = 0.004$ ;  $r = -0.351, P = 0.008$ ;  $r = -0.321, P = 0.016$ ); and was also negatively correlated to PTH (31.22 pg/ml) and BALP [ (26.71 ± 10.37) μg/L ] ( $r = -0.525, P = 0.000$ ;  $r = -0.373, P = 0.004$ ). Grouped according to the presence or absence of GDM, the level of serum 25-(OH)D<sub>3</sub> in GDM group was significantly lower than control group ( $Z = -2.317, P = 0.021$ ), while the level of FBG, FINS, IR and BALP in GDM group was significantly higher than those in control group ( $P = 0.002, P = 0.002, P = 0.011, P = 0.042$ ). There were no significant differences of PTH, Ca and P between the two groups ( $P = 0.149, P = 0.567, P = 0.254$ ). **Conclusions** The level of 25-(OH)D<sub>3</sub> in late pregnancy women, which is in the shortage state, is negatively correlated to IR, and 25-(OH)D<sub>3</sub> in the GDM is significantly lower than the non-GDM; meanwhile vitamin D deficiency also leads to the changes of bone metabolism.

**【Key words】** Diabetes, gestational; Calcifediol; Alkaline phosphatase; Insulin resistance

妊娠妇女普遍存在维生素 D 缺乏。Johnson 等<sup>[1]</sup> 研究显示女性体重指数(BMI)大于 30 kg/m<sup>2</sup> (包括妊娠妇女)会增加维生素 D 缺乏的风险。病例对照研究和观察性研究已证明维生素 D 缺乏与患 2 型糖尿病危险有相关性<sup>[2]</sup>,但维生素 D 缺乏与妊娠期胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的关系仍未见报道。维生素 D 缺乏时,小肠对钙的吸收降低。此外随着妊娠的延续,胎儿需要和尿钙排泄的增多会导致钙的流失增加<sup>[3]</sup>,钙缺乏可导致骨质疏松及骨折增加。

本研究对冬季妊娠晚期妇女进行血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> [25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 25-(OH) D<sub>3</sub>] 与 IR、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、骨碱性磷酸酶(bone-specific alkaline phosphatase, BALP)等相关研究,旨在探讨维生素 D 对妊娠期糖代谢、骨代谢的影响。

### 资料与方法

#### 一、研究对象

2011 年 12 月至 2012 年 2 月,选取在首都医科大学附属北京妇产医院就诊的妊娠晚期妇女,排除高血压、肝肾疾病以及其他代谢性疾病[妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)除外]。

#### 二、试验方法

1. 一般资料记录:记录妊娠妇女年龄、孕周,测量身高、体重,计算 BMI = 体重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

2. 标本采集与处理:妊娠妇女于妊娠晚期留取静脉血 5 ml,离心后分离并分装血清,置于 -80 °C 保存,待测。

3. 指标检测方法:25-(OH) D<sub>3</sub>、BALP、PTH 测定采用酶联免疫法;直接化学发光法检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS);空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、Ca 及 P 由贝克曼 DXC800 全自动生化分析仪检测。

4. 诊断标准:(1) GDM 诊断标准<sup>[4]</sup>: GDM 诊断根据美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)2011 年发布的 GDM 诊断指南:在妊娠 24 ~ 28 周进行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),诊断切点为:FBG ≥ 5.1 mmol/L 或 1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L 或 2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L,满足任何一项血糖值即可诊断 GDM。(2) 25-(OH) D<sub>3</sub> 浓度分级标准<sup>[5-7]</sup>: 25-(OH) D<sub>3</sub> < 25 nmol/L 为维生素 D 缺乏; 25 ~ 50 nmol/L 为维生素 D 不足; 50 ~ 75 nmol/L 为维生素 D 正常; > 75 nmol/L 为维生素 D 良好。

5. IR 计算: HOMA-IR = (FINS × FBG)/22.5<sup>[8-9]</sup>。

6. 妊娠晚期妇女 25-(OH) D<sub>3</sub> 与 FBG、FINS、IR、PTH、BALP 进行相关性分析;并将其分为 GDM 组及对

照组,分析两组 25-(OH) D<sub>3</sub>、IR、BALP、PTH、Ca、P 差异。

#### 三、统计学分析

采用 SPSS 16.0 版本统计软件分析统计。将所有资料逐项录入计算机,正态分布的计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组均数比较采用 *t* 检验(方差齐数据);不符合正态分布和方差不齐的计量资料以中位数表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;相关分析采用 Pearson 相关分析(正态分布数据)及 Spearman 相关分析(非正态分布数据)。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、妊娠晚期血清中 25-(OH) D<sub>3</sub> 与 IR、骨代谢相关关系

共收集妊娠晚期妇女血清 60 份,孕妇平均年龄为 (29.82 ± 2.76) 岁,孕周中位数为 39.00 周,平均 BMI 为 (27.91 ± 3.22) kg/m<sup>2</sup>。

25-(OH) D<sub>3</sub> 中位数为 29.30 nmol/L,与妊娠晚期 FBG [(4.51 ± 0.54) mmol/L]、FINS (中位数为 12.88 mU/L)、IR (中位数为 2.86) 均呈负相关关系 (*r* = -0.379, *P* = 0.004; *r* = -0.351, *P* = 0.008; *r* = -0.321, *P* = 0.016);与 PTH (中位数为 31.22 pg/ml) 及 BALP [(26.71 ± 10.37) μg/L] 亦呈负相关关系 (*r* = -0.525, *P* = 0.000; *r* = -0.373, *P* = 0.004),提示妊娠晚期随着 25-(OH) D<sub>3</sub> 降低 PTH 及 BALP 逐渐升高,且差异显著;与血 Ca [(2.14 ± 0.10) mmol/L]、血 P (中位数为 1.41 mmol/L) 则无明显相关(图 1 ~ 3)。

#### 二、GDM 与正常妊娠妇女血清 25-(OH) D<sub>3</sub> 水平比较

根据实验室检测结果及 GDM 诊断标准,本研究中确诊为 GDM 患者 25 例(GDM 组),正常健康妊娠晚期妇女 35 例(对照组);两组年龄、孕周、BMI 相比,差异无统计学意义(*P* 均 > 0.05),见表 1。

GDM 组血清中 25-(OH) D<sub>3</sub> (中位数为 25.02 nmol/L) 明显低于对照组(中位数为 31.74 nmol/L), (*Z* = -2.317, *P* = 0.021, 表 1)。GDM 组 25 例血清维生素 D 缺乏、不足者达 24 例(缺乏 12 例、不足 12 例),仅 1 例水平正常;对照组 35 例血清维生素 D 缺乏、不足者 27 例(缺乏 7 例、不足者 20 例),正常者 7 例,仅 1 例维生素 D 水平良好。

#### 三、GDM 组与对照组 FBG、FINS、IR、BALP、PTH、Ca、P 水平比较

GDM 组 [FBG (4.77 ± 0.63) mmol/L]、FINS (中位数为 17.47 mU/L)、IR (中位数为 3.27) 明显高于对照

表1 GDM与对照组一般情况以及25-(OH)D<sub>3</sub>、FBG、FINS、IR、BALP、PTH、Ca、P水平比较

组别	例数	孕周 (中位数)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	25-(OH)D <sub>3</sub> (nmol/L, 中位数)	FBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	FINS (mU/L, 中位数)	IR (中位数)	BALP (μg/L, $\bar{x} \pm s$ )	PTH (pg/ml, 中位数)	Ca (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	P (mmol/L, 中位数)
GDM组	25	39	29.52 ± 3.25	27.34 ± 3.68	25.02	4.77 ± 0.63	17.47	3.27	29.86 ± 9.11	33.57	2.15 ± 0.10	2.13
对照组	35	39	30.03 ± 2.37	27.76 ± 3.11	31.74	4.32 ± 0.39	11.59	2.17	24.25 ± 10.76	26.67	2.14 ± 0.10	1.38
t或Z值		-0.981 <sup>a</sup>	0.701	-0.44	-2.317 <sup>a</sup>	-3.269	-3.056 <sup>a</sup>	-2.540 <sup>a</sup>	-2.086	-0.997 <sup>a</sup>	-0.576	-1.140 <sup>a</sup>
P值		0.327	0.486	0.661	0.021	0.002	0.002	0.011	0.042	0.319	0.567	0.254

注:标有<sup>a</sup>的数据为Z值,两组数据方差不齐时用Wilcoxon秩和检验,用Z值表示

组( $P=0.002, P=0.002, P=0.011$ );BALP亦明显高于对照组,且差异有统计学意义( $P=0.042$ );两组妊娠妇女PTH、Ca以及P差异无统计学意义( $P=0.149, P=0.567, P=0.254$ ),见表1。

## 讨 论

一、妊娠晚期妇女维生素D缺乏或不足,GDM患者中更为明显

Ainy等<sup>[10]</sup>研究显示妊娠早、中、晚期均存在不同程度的维生素D缺乏。本研究中,妊娠晚期血清25-(OH)D<sub>3</sub>水平呈现不足状态,而GDM妇女血清25-(OH)D<sub>3</sub>水平明显又低于非GDM妇女。

妊娠妇女维生素D变化显著,首先与胎儿骨骼矿化相关。胎儿的快速生长,尤其是在妊娠晚期骨质钙化阶段,加之胎儿和婴幼儿对母亲血液和母乳中维生素D的依赖,孕产妇则很有可能发生维生素D缺乏<sup>[11]</sup>。我国庄学玲等<sup>[12]</sup>研究结果表明孕产妇25-(OH)D<sub>3</sub>水平与季节有明显相关性:春季孕产妇体内维生素D水平最低、秋季维生素D水平最高,可见日光照是妊娠妇女维生素D水平影响因素之一。同时,富含维生素D食物的摄入情况也与维生素D水平相关。人类天然食物中富含维生素D的种类极少,仅动物肝脏及海洋鱼类含维生素D较高<sup>[13]</sup>,但普通膳食中维生素D含量也难以满足机体需要。相关研究也表明妊娠妇女血清中25-(OH)D<sub>3</sub>与其着装风格、乳制品摄入、孕期复合维生素D服用情况及其自身营养状况相关<sup>[14]</sup>。周建烈等<sup>[15]</sup>根据中国孕产妇维生素D营养状况,建议中国孕产妇维生素D推荐摄入量可为600 IU/d,以改善孕产妇自身和新生儿维生素D和钙的营养状况。

二、妊娠期晚期维生素D缺乏与IR相关

1979年世界卫生组织将GDM列为糖尿病的一个独立类型,为IR综合征的早期表现。IR是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降,即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态。

在以往的研究中,中老年人群中低水平25-(OH)D<sub>3</sub>与IR增加相关<sup>[16]</sup>;Kelly等<sup>[17]</sup>提出儿童中普遍存在的低25-(OH)D<sub>3</sub>水平是糖尿病发生的危险因素。杨立颖等<sup>[9]</sup>研究显示育龄妇女维生素D水平降低可导致IR增加。Soheilykhah等<sup>[18]</sup>研究结果显示维生素D缺乏的比率在GDM患者中更高。本研究结果显示妊娠晚期妇女25-(OH)D<sub>3</sub>水平与FBG、FINS及IR呈负相关。维生素D具有有效的抗氧化作用,可以消除氧活性簇直接损害β细胞,并导致其凋亡的不良作用<sup>[19]</sup>。研究发现,维生素D在体外能够刺激胰岛素受体表达,增强胰岛素对葡萄糖转运反应<sup>[20]</sup>。维生素D还可以通过对钙的作用调节胰岛素敏感性,骨骼肌、脂肪组织等胰岛素靶组织中细胞内钙离子浓度的变化会损害胰岛素的信号转导过程,从而导致外周IR<sup>[2,20]</sup>。有研究者建议通过妊娠妇女常规检测25-(OH)D<sub>3</sub>来预测GDM的发生,并对维生素D缺乏者提早进行治疗<sup>[21]</sup>。

三、妊娠晚期维生素D水平与骨代谢关系

体内维生素D缺乏时,血钙下降,而PTH的分泌主要受血钙浓度调节。BALP酶活性与活性成骨细胞的数量成正比,是反映成骨细胞活性和数量的特异性标志物,可直接、特异、灵敏地反映出骨的形成与吸收<sup>[22]</sup>。詹凌轶<sup>[23]</sup>研究表明临床BALP的检测比血钙测定体内钙营养水平更具敏感性。本试验中妊娠晚期妇女维生素D缺乏与不足者血清BALP的改变较血清Ca、P明显,且25-(OH)D<sub>3</sub>水平与PTH及BALP相关良好,故测定妊娠妇女血清中PTH及BALP水平有助于分析其骨代谢状况。

在妊娠晚期胎儿骨骼迅速发生矿化时孕妇可能发生骨质疏松<sup>[24]</sup>。维生素D缺乏者中BALP水平升高可能是由于累积在未矿化骨基质中成骨细胞释放增加所致<sup>[25]</sup>;妊娠晚期妇女维生素D缺乏,机体对钙吸收状况受到影响,骨矿物质含量相对不足,可导致成骨障碍,活性成骨细胞释放增加,BALP会相应增多。在生育期产妇营养不良和维生素D缺乏可能导致更严重骨

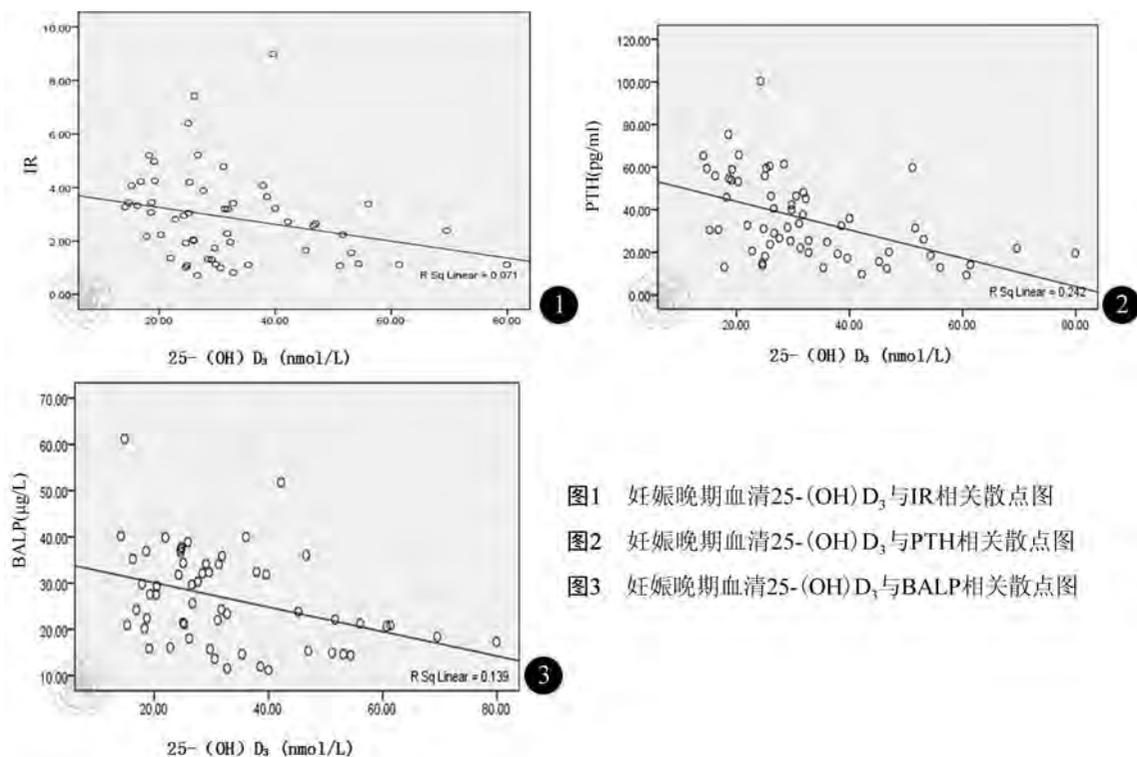


图1 妊娠晚期血清25-(OH)D<sub>3</sub>与IR相关散点图  
 图2 妊娠晚期血清25-(OH)D<sub>3</sub>与PTH相关散点图  
 图3 妊娠晚期血清25-(OH)D<sub>3</sub>与BALP相关散点图

矿物质损耗,并对骨骼健康产生长期的影响<sup>[26]</sup>。因此,妊娠妇女应该重视孕期骨营养,适当进行户外活动和日光照射,适量增加维生素D及钙摄入。

参考文献

[1] Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol*, 2011, 28: 7-12.

[2] Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 2017-2029.

[3] Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, et al. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients*, 2012, 4: 208-230.

[4] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2011, 34: 62-69.

[5] Foo LH, Zhang Q, Zhu K, et al. Low vitamin D status has an adverse influence on bone mass, bone turnover, and muscle strength in Chinese adolescent girls. *J Nutr*, 2009, 139: 1002-1007.

[6] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*, 2005, 16: 713-716.

[7] Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 649-650.

[8] 任颖, 陆广华, 厉锦华, 等. HOMA-IR法和血糖钳夹法胰岛素抵抗指数的关系. *上海第二医科大学学报*, 2002, 22: 325-326.

[9] 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. *中国妇产科临床杂志*, 2012, 13: 263-266.

[10] Ainy E, Ghazi AA, Azizi F. Changes in calcium, 25(OH) vitamin D3 and other biochemical factors during pregnancy. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29: 303-307.

[11] Hosseinzadeh-Shamsi-Anar M, Mozaffari-Khosravi H, Salami MA, et al. The efficacy and safety of a high dose of vitamin d in mothers with gestational diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. *I-ran J Med Sci*, 2012, 37: 159-165.

[12] 庄学玲, 竺智伟, 朱东波, 等. 孕母和新生儿维生素D水平及其相关因素的分析. *中华儿科杂志*, 2012, 50: 498-503.

[13] 王晓燕, 刘黎明, 李亚芙. 西安市城区孕妇维生素D缺乏对新生儿影响的调查研究. *中国妇幼健康研究*, 2012, 23: 20-22.

[14] Halicioglu O, Aksit S, Koc F, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2012, 26: 53-60.

[15] 周建烈, 沈艳杰. 孕妇维生素D需要量和补充量的研究进展. *中华临床营养杂志*, 2011, 19: 424-428.

[16] Park HY, Lim YH, Kim JH, et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin d levels with markers for metabolic syndrome in the elderly: a repeated measure analysis. *J Korean Med Sci*, 2012, 27: 653-660.

[17] Kelly A, Brooks LJ, Dougherty S, et al. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. *Arch Dis Child*, 2011, 96: 447-452.

[18] Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, et al. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract*, 2010, 25: 524-527.

[19] Lappas M, Mitten A, Permezel M. In response to oxidative stress, the expression of inflammatory cytokines and antioxidant enzymes are impaired in placenta, but not adipose tissue, of women with gestational diabetes. *J Endocrinol*, 2010, 204: 75-84.

[20] 彭雯, 唐伟, 刘超. 维生素D对胰岛β细胞功能及胰岛素敏感性的影响. *国际内科学杂志*, 2008, 35: 333-336.

[21] Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust*, 2011, 194: 334-337.

[22] Wang J, Li H, He Q. Effects of calcium and vitamin D supplementation on bone specific alkaline during pregnancy lactation and infant. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2009, 38: 193-195.

[23] 詹凌轶. 骨源性碱性磷酸酶的测定与钙营养的关系. *中国热带医学*, 2007, 7: 302.

[24] Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine*, 2002, 17: 49-53.

[25] Dror DK, King JC, Fung EB, et al. Fung. Evidence of Associations Be-

tween Feto-Maternal Vitamin D Status, Cord Parathyroid Hormone and Bone-Specific Alkaline Phosphatase, and Newborn Whole Body Bone Mineral Content. *Nutrients*, 2012, 4: 68-77.

pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16: 358-363.

(收稿日期: 2012-12-18)

[26] Mahadevan S, Kumaravel V, Bharath R. Calcium and bone disorders in

(本文编辑: 戚红丹)

黄文卿, 范玲, 刘韬, 等. 妊娠晚期血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 与胰岛素抵抗及骨代谢相关研究[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(4): 1445-1449.

