

血清 25 羟维生素 D 及 vaspin 水平与妊娠糖尿病关系的研究

王锐 陆强 王术艺 朱东林 蒋韬 马宁 刘悦 李燕莉
贾晓娇 姚立新

【摘要】 目的 探讨血清 25 羟维生素 D[25(OH)D] 及 vaspin 与妊娠糖尿病的关系。**方法** 选取妊娠 24~28 周的女性 244 名,根据口服葡萄糖耐量试验(OGTT)的结果,分为正常妊娠组($n=102$)、妊娠糖尿病组($n=142$),同时选择正常非妊娠女性 90 名作为对照组。分别检测各组空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、空腹胰岛素(FINS)、血清 25(OH)D 含量和 vaspin 水平,并计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。分析 25(OH)D 与 vaspin、空腹胰岛素及 HOMA-IR 的相关性。**结果** 妊娠糖尿病组空腹血糖水平、HOMA-IR 较正常妊娠组及对照组升高($F=39.402, 12.147, P$ 均 <0.05);妊娠糖尿病组及正常妊娠组甘油三酯、总胆固醇及 FINS 水平较对照组升高($F=79.915, 56.695, 9.985, P$ 均 <0.05)。妊娠糖尿病组 25(OH)D 水平较正常妊娠组及对照组降低($F=50.875, P<0.05$),而 vaspin 水平较正常妊娠组及对照组升高($F=30.678, P<0.05$);且 25(OH)D 水平与 FINS($r=-0.913, P=0.012$)、HOMA-IR($r=-0.181, P=0.019$)呈负相关,与 vaspin($r=-0.084, P=0.279$)水平无关,vaspin 水平与空腹血糖($r=0.208, P=0.007$)、FINS($r=0.352, P=0.000$)、HOMA-IR($r=0.366, P=0.000$)呈正相关。**Logistic** 回归分析显示 25(OH)D 缺乏是妊娠糖尿病的独立危险因素。**结论** 妊娠糖尿病患者血清 25(OH)D 水平降低,vaspin 水平升高。血清 25(OH)D 可能影响胰岛 β 细胞功能,参与妊娠糖尿病的发展。

【关键词】 妊娠糖尿病;25 羟维生素 D;Vaspin;胰岛素抵抗

Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D, vaspin and gestational diabetes mellitus Wang Rui, Lu Qiang, Wang Shuyi, Zhu Donglin, Jiang Tao, Ma Ning, Liu Yue, Li Yanli, Jia Xiaojiao, Yao Lixin. Department of Endocrinology, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China
Corresponding author: Lu Qiang, Email: sljwr@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D], vaspin and gestational diabetes mellitus(GDM). **Methods** A total of 244 pregnant women at 24-28 weeks of gestation were divided into normal pregnant group($n=102$) and GDM group($n=142$) according to the results of oral glucose tolerance test (OGTT), and 90 normal non-pregnant women were served as control. Fasting plasma glucose, triglycerides, cholesterol, fasting insulin, 25(OH)D and vaspin levels were measured. The homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) were calculated. The relationship between 25(OH)D and vaspin, FINS, HOMA-IR were analyzed. **Results** The levels of fasting plasma glucose and HOMA-IR in GDM group were higher than those in normal pregnant group and control group($F=39.402, 12.147, P$ all <0.05). Triglycerides, cholesterol and fasting insulin in GDM group and normal pregnant group were higher than those in control group($F=79.915, 56.695, 9.985, P$ all <0.05). The level of 25(OH)D in GDM group was lower than that in normal pregnant group and control group($F=50.875, P<0.05$). The level of vaspin in GDM group was higher than that in normal pregnant group and control group($F=30.678, P<0.05$). Serum 25(OH)D level was negatively correlated with FINS($r=-0.913, P=0.012$) and HOMA-IR($r=-0.181, P=0.019$), and had no correlation with the level of vaspin($r=-0.084, P=0.279$). Serum vaspin level was positively correlated with fasting plasma glucose($r=0.208, P=0.007$), FINS($r=0.352, P=0.000$) and HOMA-IR($r=0.366, P=0.000$). **Logistic** regression

analysis showed that lack of 25(OH)D was an independent risk factor for GDM. **Conclusions** Serum 25(OH)D decreases while serum vaspin level increases in patients with GDM. Serum 25(OH)D may have impacts on the function of islet β cell, and then contributes to the development of GDM.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; 25-Hydroxyvitamin D; Vaspin; Insulin resistance

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35:306-308)

妊娠糖尿病(GDM)是常见的妊娠并发症之一,给妊娠妇女及其胎儿带来不良影响。GDM 的发病与胰岛素抵抗、遗传、代谢紊乱、慢性炎症反应等诸多因素有关。近年研究提示,维生素 D 与糖尿病的发病有密切关系^[1]。维生素 D 能够改善胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能。Vaspin 是新发现的由脂肪细胞特异性表达的脂肪细胞因子,研究发现它具有改善胰岛素敏感性的作用。目前国内对妊娠期维生素 D 缺乏的研究较多,但其与 GDM 的相关性并未完全明确。有关维生素 D 与 vaspin 在糖代谢中相互作用的研究较少,本研究通过观察 GDM 患者维生素 D 及 vaspin 的水平,分析二者与胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能的关系,为明确 GDM 的发生机制提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2012 年 5 月至 2013 年 8 月就诊于秦皇岛市第一医院妇产科门诊的妊娠女性共 244 名,在孕 24~28 周行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT),根据 GDM 的诊断标准,分为 GDM 组 142 例,正常妊娠组 102 名,另外选择正常非妊娠女性 90 名,作为对照组。其中妊娠女性均为妊娠 24~28 周者。GDM 的诊断参照美国糖尿病协会 2011 年发布的诊断标准:在孕 24~28 周行 75 g OGTT,空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L、1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L、2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L,如 1 个及以上时间点血糖值达到上述诊断标准即可确诊 GDM^[2]。本研究中 GDM 患者均为新诊断患者,尚未接受生活方式的干预或者胰岛素治疗。排除标准:经产妇、糖尿病病史、肝肾功能不全、类风湿性疾病、甲状腺疾病、多囊卵巢综合征、肿瘤、应用激素或二甲双胍、存在急慢性炎症反应。本研究经医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 制作专用登记卡,记录就诊孕妇姓名、年龄、身高、体重、血压、孕周,由经过培训并认证合格的调查员应用标准技术方法进行血压及人体测量。所有受试者进行 75 g OGTT,采用化学发光法测定空腹胰岛素(FINS),葡萄糖氧化酶法测定血糖,血脂检测应用酶法测定。计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),计算公式为 $[FINS$

$(\text{mIU/L}) \times \text{FPG} (\text{mmol/L})] / 22.5$ 。25 羟维生素 D [25(OH)D] 及 vaspin 浓度测定应用酶联免疫法。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,变量均经正态性检验,偏态分布变量取自然对数转为正态分布后进入统计分析,各组间变量比较采用单因素方差分析,并采用 *Student-Neuman-Keuls* 法进行两两比较,应用 *Spearman* 相关分析进行单因素相关分析,多因素分析采用多元逐步回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间各项检测指标比较 3 组间年龄、收缩压、舒张压无统计学差异($P > 0.05$),GDM 组和正常妊娠组孕周无统计学差异($P > 0.05$)。GDM 组空腹血糖水平、HOMA-IR 较正常妊娠组及对照组升高($P < 0.05$);GDM 组 FINS 水平较对照组升高($P < 0.05$),与正常妊娠组差异无统计学意义($P > 0.05$)。GDM 组和正常妊娠组甘油三酯、总胆固醇水平较对照组升高($P < 0.05$)。GDM 组 25(OH)D 水平较正常妊娠组及对照组降低($P < 0.05$),而 vaspin 水平较正常妊娠组及对照组升高($P < 0.05$),见表 1。

2.2 相关性分析 25(OH)D 水平与 FINS($r = -0.913, P = 0.012$)、HOMA-IR($r = -0.181, P = 0.019$)呈负相关,与年龄($r = 0.101, P = 0.192$)、孕周($r = -0.045, P = 0.567$)、空腹血糖($r = 0.011, P = 0.885$)、vaspin($r = -0.084, P = 0.279$)无关。

Vaspin 水平与空腹血糖($r = 0.208, P = 0.007$)、FINS($r = 0.352, P = 0.000$)、HOMA-IR($r = 0.366, P = 0.000$)呈正相关,与年龄($r = -0.001, P = 0.992$)、孕周($r = -0.005, P = 0.949$)、25(OH)D($r = -0.084, P = 0.279$)无关。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 以是否为 GDM 为应变量,vaspin、25(OH)D、年龄、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、孕期体重指数为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果 25(OH)D 进入方程($B = -0.229, P = 0.035$),表明 25(OH)D 是 GDM 的独立危险因素。

3 讨论

GDM 的发病机制涉及遗传易感性、胰岛素抵抗

表 1 3 组间各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄	孕周	空腹血糖 (mmol/L)	1 h 血糖 (mmol/L)	2 h 血糖 (mmol/L)
GDM 组	142	29.04 ± 3.52	25.17 ± 1.56	5.06 ± 0.87	9.60 ± 1.85	8.05 ± 2.01
正常妊娠组	102	28.50 ± 3.21	25.67 ± 1.44 ^a	4.25 ± 0.38 ^a	7.07 ± 1.20 ^a	6.23 ± 0.94 ^a
对照组	90	29.31 ± 4.36		4.76 ± 0.45 ^b	7.20 ± 1.32 ^a	6.17 ± 1.12 ^a
<i>F</i> 值		1.705	2.862 ^c	39.402	60.094	45.758
<i>P</i> 值		0.183	0.005	0.000	0.000	0.000
组别	例数	FINS (mIU/L)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
GDM 组	142	10.88 ± 6.32	107.94 ± 12.22	69.31 ± 8.60	2.22 ± 0.94	5.40 ± 1.13
正常妊娠组	102	9.68 ± 4.34	109.61 ± 12.73	70.01 ± 8.77	2.41 ± 0.94	6.11 ± 1.15 ^a
对照组	90	7.33 ± 4.26 ^{ab}	105.29 ± 12.33	66.74 ± 9.28	0.94 ± 0.43 ^{ab}	4.52 ± 0.62 ^{ab}
<i>F</i> 值		9.985	3.162	2.959	79.915	56.695
<i>P</i> 值		0.000	0.063	0.054	0.000	0.000
组别	例数	孕前 BMI (kg/m ²)	孕期 BMI (kg/m ²)	HOMA-IR	vaspin (μg/L)	25(OH)D (nmol/L)
GDM 组	142	23.37 ± 3.70	26.76 ± 3.55	2.45 ± 1.56	2.74 ± 1.80	32.81 ± 10.21
正常妊娠组	102	22.16 ± 3.05	26.61 ± 5.52	1.85 ± 0.79 ^a	1.82 ± 1.33 ^a	38.98 ± 10.39 ^a
对照组	90		22.42 ± 4.64 ^{ab}	1.62 ± 1.25 ^a	0.84 ± 0.62 ^{ab}	50.34 ± 8.89 ^{ab}
<i>F</i> 值		2.489 ^c	28.998	12.147	30.678	50.875
<i>P</i> 值		0.085	0.000	0.000	0.000	0.000

注: GDM:妊娠糖尿病;FINS:空腹胰岛素;SBP:收缩压;DBP:舒张压;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;BMI:体重指数;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;25(OH)D:25 羟维生素 D;与 GDM 组相比,^a*P* < 0.05;与正常妊娠组相比,^b*P* < 0.05;^c:*t* 值;1 mmHg = 0.133 kPa

和分泌缺陷、慢性炎症反应等^[3]。正常妊娠时血脂代谢的变化是为满足胎儿生长发育的需要及产后母乳的脂肪储存的需要,本身并无病理意义,但 GDM 组血脂代谢的变化可能是 GDM 的生理、病理改变的因素之一,本研究结果提示妊娠组血脂高于非妊娠组。维生素 D 的经典作用是调节钙、磷代谢,还参与炎症反应、免疫、糖、脂代谢等病理生理过程,影响细胞的生长和分化。25(OH)D 可作为维生素 D 的评价指标。研究显示,维生素 D 可通过直接和间接作用影响胰岛 β 细胞的功能,还可以调节外周组织对胰岛素的敏感性。

Soheilykhah 等^[4]比较了糖耐量正常组、糖耐量减低组、GDM 组妊娠妇女的血清 25(OH)D 浓度,发现在孕 24~28 周 GDM 组与糖耐量减低组 25(OH)D 浓度较糖耐量正常组明显降低(*P* = 0.001),GDM 组维生素 D 缺乏的风险是非 GDM 组的 2.02 倍。本研究结果显示 GDM 组 25(OH)D 水平较正常妊娠组及对照组降低,与 Zhang 等^[5]的研究一致,说明低维生素 D 水平可能在 GDM 的发生、发展中起一定的作用。

系统性炎症反应是糖尿病的病因之一。炎症因子可通过多种机制促进胰岛细胞凋亡,使胰岛素分泌减少,血糖升高。维生素 D 缺乏可使白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α 等炎症因子生成增加,发生炎症反应,加重胰岛素抵抗或胰岛细胞凋亡^[6]。本研究中 25(OH)D 水平与 FINS、HOMA-IR 呈负相关。

脂肪细胞是分泌炎症因子的重要场所,而慢性炎症反应参与了胰岛素抵抗的发生、发展,与糖尿病的发病密切相关。Vaspin 是一种源于内脏脂肪组织的丝氨酸蛋白酶抑制剂 A12,具有胰岛素增敏作用,它可能通过抑制血清炎症因子水平在糖尿病中发挥作用^[7]。El-Mesallamy 等^[8]研究发现,2 型糖尿病患者血清 vaspin 水平与白细胞介素-6 水平呈正相关,在 2 型糖尿病的发病机制中起主要作用。Gulcelik 等^[9]发现,2 型糖尿病患者血 vaspin 水平和 HbA1c 呈正相关。本研究结果显示,GDM 患者 vaspin 水平升高,vaspin 水平与空腹血糖、FINS、HOMA-IR 呈正相关,与 Suleymanoglu 等^[10]研究结果一致。Vaspin 水平升高可能是因胰岛素敏感性下降和糖耐量异常而形成的内源性代偿机制,可改善、提高胰岛素敏感性,对机体起一定的保护作用。但在 Stepan 等^[11]对 GDM 患者和正常孕妇的研究中发现,两组人群血清 vaspin 水平并没有明显差异,且血清 vaspin 水平与胰岛素抵抗不相关。

本研究的相关性分析结果还显示,25(OH)D 水平与 vaspin 水平无关,说明维生素 D 缺乏引起的炎症反应可能不是通过影响 vaspin 水平而实现的,可能存在其他的作用机制。多因素 Logistic 回归分析发现,25(OH)D 是 GDM 的独立危险因素,而 vaspin 不是,因此 25(OH)D 对 GDM 的影响可能更大。

(下转第 318 页)

综上所述,维生素 D 和脂肪因子 vaspin 可能参与了 GDM 的发病机制。目前关于 vaspin 与 GDM 的关系还有待更深入的研究,vaspin 作为一种新发现的具有胰岛素增敏作用的脂肪因子,目前临床研究结果尚存在分歧,仍需扩大样本进一步研究其具体作用机制及影响因素。随着研究的不断深入,维生素 D 和脂肪因子与 GDM 发病机制之间的关系及其相互作用将逐渐被明确,将为预防和治疗 GDM 提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus [J]. *Endocrine*, 2009, 35(1): 11-17.
- [2] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012 [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(Suppl 1): S11-S63.
- [3] 苏玉霞,洪洁. 妊娠糖尿病发病机制研究进展 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2008, 28(Suppl): 53-55.
- [4] 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.
- [5] 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(11): e3753.
- [6] Thorand B, Zierer A, Huth C, et al. Effect of serum 25-hydroxyvitamin D on risk for type 2 diabetes may be partially mediated by subclinical inflammation; results from the MONICA/KORA Augsburg study [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2320-2322.
- [7] 贾晓娇,陆强. 脂肪因子与妊娠糖尿病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2013, 33(1): 46-49.
- [8] El-Mesallamy HO, Kassem DH, El-Demerdash E, et al. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2011, 60(1): 63-70.
- [9] Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, et al. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(1): 65-70.
- [10] Suleymanoglu S, Tascilar E, Pirgon O, et al. Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 84(3): 325-328.
- [11] Stepan H, Kralisch S, Klostemann K, et al. Preliminary report: circulating levels of the adipokine vaspin in gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Metabolism*, 2010, 59: 1054-1056.

(收稿日期: 2015-04-06)