

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.07.023

❖ 临床研究 ❖

血清维生素 D 治疗超重肥胖妊娠期糖尿病的疗效

崔丽茹¹, 刘田田¹, 李文辉², 胡雪英³

(1. 保定市儿童医院新生儿科; 2. 保定市第二医院产科; 3. 保定市妇幼保健院产科, 河北 保定 071000)

【摘要】目的: 探讨血清维生素 D 与超重肥胖妊娠期糖尿病 (GDM) 患者糖脂代谢、稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 的相关性及口服维生素 D₃ 的干预效果。**方法:** 选取 50 例超重肥胖 GDM 患者 (超重肥胖组) 及 50 例非肥胖 GDM 患者 (非肥胖组) 为研究对象。比较两组糖脂代谢指标及维生素 D₃ 水平。采用 Pearson 相关性分析血清 25-羟基维生素 D₃ [25-(OH)D₃] 水平与糖脂代谢指标、HOMA-IR 的相关性。对两组中维生素不足、缺乏患者, 给与口服维生素 D₃ 干预, 两周后评估干预效果。**结果:** 超重肥胖组患者血清 25-(OH)D₃ 水平、维生素 D 正常者占比低于非肥胖组 ($P < 0.05$); 患者血清空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、空腹胰岛素 (FINS)、HOMA-IR、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平高于非肥胖组 ($P < 0.05$); 血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平低于非肥胖组 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 超重肥胖组患者血清 25-(OH)-D₃ 水平与 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 呈负相关 ($P < 0.05$); 与 HDL-C 呈正相关 ($P < 0.05$)。干预后, 维生素不足、缺乏的两组患者 25-(OH)-D₃ 水平均高于干预前, 且 HOMA-IR 值均低于干预前 ($P < 0.05$), 但两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 相较于非肥胖 GDM 患者, 超重肥胖的 GDM 患者血清 25-(OH)D₃ 水平较低, 且与糖脂代谢、胰岛素抵抗相关; 补充维生素 D₃ 有利于改善维生素 D₃ 不足 GDM 患者胰岛素抵抗情况。

【关键词】 妊娠期糖尿病; 维生素 D₃; 超重肥胖; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 R714.2; R977.2; R587.1 **【文献标志码】** A

Effect of serum vitamin D on overweight and obesity diabetes in pregnancy

CUI Li-ru¹, LIU Tian-tian¹, LI Wen-hui², HU Xue-ying³

(1. Department of Neonatal, Baoding Children's Hospital; 2. Department of Obstetrics, the NO. 2 Hospital of Baoding; 3. Department of Obstetrics, Baoding Maternal and Child Health Hospital, Baoding 071000, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between serum vitamin D, glucose and lipid metabolism, and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in overweight and obese pregnant women with diabetes (GDM), and the intervention effect of oral vitamin D₃. **Methods:** 50 overweight and obese GDM pregnant women (overweight and obese group) and 50 non-obese GDM pregnant women (non-obese group) were selected as the study subjects. The glucose and lipid metabolism indexes and vitamin D levels of the two groups were compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum 25-Hydroxyvitamin D₃ [25-(OH)D₃] level, glucose and lipid metabolism indexes and HOMA-IR. Patients with vitamin deficiency in the two groups were given oral vitamin D₃ intervention, and the intervention effect was evaluated after two weeks. **Results:** The levels of serum 25-(OH)D₃ and the proportion of normal vitamin D in GDM pregnant women in overweight and obese group were lower than those in non-obese group ($P < 0.05$). The serum fasting blood sugar (FBG), Glycated hemoglobin A1c (HbA1c), fasting insulin (FINS), HOMA-IR, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels of GDM pregnant women in the overweight and obesity group were higher than those in the non-obesity group ($P < 0.05$), and the serum HDL-C levels was lower than that in the non-obesity group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum 25-(OH)D₃ level of overweight and obese GDM pregnant women was negatively correlated with FBG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C ($P < 0.05$), and positively correlated with HDL-C ($P < 0.01$). After intervention, the levels of 25-(OH)D₃ in patients with vitamin deficiency was higher than that before intervention, and the HOMA-IR values was lower than that before intervention ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Compared with non-obese GDM patients, the serum 25-(OH)D₃ level of overweight and obese GDM patients is lower, and is significantly related to glucose and lipid metabolism and insulin resistance. Vitamin D₃ supplementation is beneficial to improve insulin resistance of GDM patients with vitamin deficiency.

【Key words】 Gestational diabetes; Vitamin D₃; Overweight and obesity; Glycolipid metabolism; Insulin resistance

基金项目: 河北省保定市科技计划项目 (2041ZF132)

作者简介: 崔丽茹 (1979-), 女, 硕士, 副主任医师。E-mail: clr13111674090@sina.com

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 特发于妊娠期, 在妊娠前无糖代谢异常, 而在妊娠后血糖水平异常增高, 是较为常见的妇产科合并症^[1-2]。GDM 可导致患者内分泌失调、高血压、免疫力降低, 并易引发早产、低体重儿、胎儿畸形等一系列不良妊娠结局, 严重威胁母婴健康^[3]。虽然多数 GDM 患者产后糖代谢能够恢复正常, 但仍有部分患者或胎儿存在远期不良影响, 例如增加日后 2 型糖尿病患病风险^[4]。维生素 D 是一种神经-内分泌-免疫调节激素, 其参与胰岛 β 细胞的信号转导, 从而增强胰岛素的分泌, 缓解胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能不全是妊娠期糖尿病的基础, 因此机体维生素 D 水平低与 GDM 风险增加相关^[5-6]。已有研究^[7]证实, 孕前肥胖、超重是诱发 GDM 的主要因素之一, 这是由于脂肪组织可分泌的多种细胞因子, 参与糖脂代谢及胰岛素信号传导。肥胖人群维生素 D 缺乏情况更为普遍^[8], 而针对维生素 D 与超重肥胖 GDM 患者的相关研究较少。基于此, 本研究拟对超重肥胖与非肥胖 GDM 患者的维生素 D₃、糖脂代谢及胰岛素抵抗情况进行比较, 并探究口服维生素 D₃ 对维生素缺乏/不足的超重肥胖 GDM 患者的干预效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 7 月至 2020 年 12 月保定市第二医院收治的 50 例超重肥胖 GDM 患者 (超重肥胖组) 及 50 例非肥胖 GDM 患者 (非肥胖组) 为研究对象。纳入标准: (1) 符合 GDM 诊断标准^[9], 超重肥胖组体质指数 (BMI) $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$, 非肥胖组 BMI 为 $18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$; (2) 孕龄 ≤ 12 周; (3) 年龄 $18 \sim 35$ 岁; (4) 单胎、头位妊娠; (5) 临床资料完整。排除标准: (1) 孕前糖尿病患者; (2) 近 3 个月内服用过影响糖脂代谢、胰岛功能药物或维生素 D 制剂者; (3) 合并恶性肿瘤、重要脏器功能不全、免疫系统、血液系统及其他内分泌疾病者; (4) 合并其他妊娠并发症者; (5) 吸烟、饮酒及放射性接触史者。两组患者年龄、孕周比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准, 患者自愿参加试验并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标测定 抽取患者清晨空腹外周静脉血 5 mL, 于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 条件下静置 30 min, 采用低温高速离心机以 $3\ 000 \text{ r/min}$ 的转速离心 10 min, 分离上层血清, 置于抗凝管内标记后保存于 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱

内待测。采用美国 Beckman 公司生产的 AU5800 型全自动生化分析仪测定两组患者血清空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 以及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平。采用电化学发光法测定血清空腹胰岛素 (FINS) 水平, 检测试剂盒购自瑞士罗氏公司, 计算稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 公式为: $\text{HOMA-IR} = \text{FBG} \times \text{FINS} / 22.5$ 。维生素 D 含量以血清 25-羟基维生素 D₃ [25-Hydroxyvitamin D₃, 25-(OH)D₃] 水平表示, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定, 参照美国 2011 年制定的关于《评价、治疗及预防维生素 D 缺乏》^[10] 的内分泌学会临床指南中推荐水平, 维生素 D₃ 正常指 $25\text{-(OH)D}_3 \geq 30 \text{ nmol/L}$, 维生素 D₃ 不足指 25-(OH)D_3 为 $21 \sim 29 \text{ nmol/L}$, 维生素 D₃ 缺乏指 $25\text{-(OH)D}_3 \leq 20 \text{ nmol/L}$ 。

1.2.2 干预方法 对两组中维生素不足、缺乏患者, 给予口服维生素 D₃ 干预, 剂量 400 U/d , 连续服用两周。

1.3 统计学分析

采用 SPSS23.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以 $[n(\%)]$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。采用 Pearson 相关性分析血清 25-(OH)D_3 水平与糖脂代谢指标、HOMA-IR 的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者维生素 D 水平比较

超重肥胖组患者血清 25-(OH)D_3 水平、维生素 D 正常者占比低于非肥胖组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者维生素 D 水平比较 $(\bar{x} \pm s, n(\%))$

组别	25-(OH)D ₃ (nmol/L)	维生素 D ₃ 营养状况		
		正常	缺乏	不足
超重肥胖组 (n=50)	21.83 ± 5.25	4(8.00)	25(50.00)	21(42.00)
非肥胖组 (n=50)	27.37 ± 4.97	11(22.00)	27(54.00)	12(24.00)
t/Z 值	5.416		-2.348	
P 值	<0.001		0.019	

2.2 两组患者糖脂代谢指标水平比较

超重肥胖组患者血清 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平高于非肥胖组 ($P < 0.05$); 血清 HDL-C 水平低于非肥胖组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 超重肥胖与非肥胖 GDM 患者糖脂代谢指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	FINS (mmol/L)	HOMA-IR	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
超重肥胖组 ($n=50$)	6.45 ± 0.96	8.69 ± 0.88	15.32 ± 2.10	3.17 ± 0.49	5.33 ± 0.60	2.67 ± 0.49	2.78 ± 0.44	1.57 ± 0.22
非肥胖组 ($n=50$)	5.89 ± 0.58	8.26 ± 0.78	13.58 ± 1.60	2.64 ± 0.37	4.87 ± 0.51	2.33 ± 0.36	2.58 ± 0.21	1.81 ± 0.25
t 值	3.516	2.567	4.648	6.081	4.086	3.946	2.894	5.327
P 值	0.001	0.012	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.005	<0.001

2.3 超重肥胖 GDM 患者维生素 D 水平与糖脂代谢、胰岛素抵抗的相关性分析

经 Pearson 相关性分析,超重肥胖 GDM 患者血

清 25-(OH)D₃ 水平与 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 呈负相关 ($P < 0.05$);与 HDL-C 呈显著正相关 ($P < 0.05$)。

表 3 超重肥胖 GDM 孕妇维生素 D 水平与糖脂代谢、胰岛素抵抗的相关性分析 (r)

指标	25-(OH)D ₃	FBG	HbA1c	FINS	HOMA-IR	TC	TG	LDL-C	HDL-C
25-(OH)D ₃	1	-0.546 **	-0.495 **	-0.720 **	-0.515 **	-0.646 **	-0.569 **	-0.360 *	0.535 **
FBG		1	0.066	0.407 **	0.144	0.449 **	0.343 *	0.087	-0.357 *
HbA1c			1	0.466 **	0.503 **	0.374 **	0.352 *	0.460 **	-0.421 **
FINS				1	0.531 **	0.659 **	0.515 **	0.489 **	-0.497 **
HOMA-IR					1	0.509 **	0.435 **	0.348 *	-0.413 **
TC						1	0.492 **	0.239	-0.387 **
TG							1	0.398 **	-0.423 **
LDL-C								1	-0.372 **
HDL-C									1

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

2.4 维生素 D 缺乏及不足的超重肥胖 GDM 患者干预前后维生素 D、胰岛素抵抗水平比较

干预前,两组维生素 D 缺乏及不足患者血清 25-(OH)D₃、HOMA-IR 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。干预后,两组 25-(OH)D₃ 水平均高于干预前、HOMA-IR 值均低于干预前 ($P < 0.05$),但组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 维生素 D 缺乏及不足的 GDM 患者干预前后维生素 D、HOMA-IR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	25-(OH)D ₃ (nmol/L)		HOMA-IR	
	干预前	干预后	干预前	干预后
超重肥胖组 ($n=46$)	18.43 ± 4.18	23.84 ± 3.77 *	3.32 ± 0.60	2.49 ± 0.51 *
非肥胖组 ($n=39$)	18.77 ± 3.16	24.02 ± 3.89 *	3.36 ± 0.75	2.60 ± 0.49 *
t 值	0.417	0.216	0.273	1.009
P 值	0.678	0.829	0.785	0.316

* $P < 0.05$,与同组干预前比较。

3 讨论

GDM 会影响患者的体内代谢,进而导致多种妊娠不良情况发生。因肥胖引起的胰岛素抵抗被认为是 GDM 的病理基础之一^[11]。25-(OH)D₃ 又被称

为活性维生素 D,通常由体内维生素 D 经阳光中紫外线照射转化生成,是衡量体内维生素营养状况的最佳指标^[12-13]。肥胖、GDM 同为维生素 D 缺乏的风险因素,Al-Shafei 等^[14]指出,血清 25-(OH)D₃ 水平是 GDM 的独立影响因素;董志萍等^[15]以成人肥胖患者为研究对象,发现其 25-(OH)D₃ 水平低于正常对照人群。在本研究中,超重肥胖组 GDM 患者血清 25-(OH)D₃ 水平、维生素 D 正常者占比低于非肥胖组 GDM 患者 ($P < 0.05$),与上述研究结论基本一致,分析原因一方面是由于超重、肥胖的 GDM 患者户外活动相对较少、阳光照射量不足,因此通过表皮产生的维生素 D 量降低;另一方面可能由于超重、肥胖的 GDM 患者脂肪中溶解与储存的维生素 D 较多,从而表现为循环维生素 D 水平较低。

研究^[16-18]表明,肥胖可增加多种慢性疾病的患病风险,其中孕前 BMI 及孕期增重与 GDM 密切相关已被证实。本研究中,超重肥胖组 GDM 患者血清 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平高于非肥胖组 GDM 患者,血清 HDL-C 水平低于非肥胖组 GDM 患者,分析原因是由于超重、肥胖患者内脏脂肪组织分泌的炎性细胞因子更多,对 Ins 信号造成损伤,引起脂肪堆积、糖脂代谢紊乱及胰岛

素抵抗。李卫红等^[19]对江西省 4 790 名成人进行调查发现,BMI 与糖脂代谢紊乱密切相关。本研究经 Pearson 相关性分析,超重肥胖 GDM 患者血清 25-(OH)D₃ 水平与 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 呈负相关($P < 0.05$);与 HDL-C 呈正相关($P < 0.05$),分析原因可能是由于胰岛素抵抗参与肥胖的发生发展,维生素 D 缺乏或不足可能对脂肪细胞代谢、低度炎症反应、免疫应答、氧化应激以及线粒体功能等途径产生影响,引起机体糖脂代谢异常、增加胰岛素抵抗风险,因此其与上述指标具有明显相关性。本研究还发现,干预后,两组维生素不足及缺乏患者 25-(OH)D₃ 水平均高于干预前、HOMA-IR 值均低于干预前,提示补充维生素 D₃ 有利于改善其胰岛素抵抗,分析原因与补充维生素 D 可降低脂肪细胞内脂肪堆积、缓解脂肪组织白细胞浸润、改善特异性免疫功能紊乱、提升血清总的抗氧化能力、调节线粒体调节功能等途径相关。王永祥等^[20]发现,孕前肥胖患者口服高剂量维生素 D 后多项生理指标得到改善,妊娠并发症及不良妊娠结局发生率明显降低。在王孝君等^[21]研究中,GDM 组血清 25-(OH)D₃ 水平低于正常妊娠组,并提出血清 25-(OH)D₃ 缺乏是 GDM 高危因素,早期补充维生素 D 可缓解胰岛素抵抗情况,上述研究均与本研究结论类似。

综上,相较于非肥胖 GDM 患者,超重肥胖的 GDM 患者血清 25-(OH)D₃ 水平较低,且与糖脂代谢、胰岛素抵抗相关;补充维生素 D₃ 有利于改善维生素 D₃ 不足、缺乏的 GDM 患者胰岛素抵抗情况。

参考文献

- [1] 韦汝凤,刘冬艳,兰桂珍,等.妊娠期糖尿病患者血清半胱氨酸、脂肪因子与糖脂代谢及炎症反应的相关性分析[J].中医学科学杂志,2022,50(3):405-408.
- [2] Lende M, Rijhsinghani A. Gestational diabetes: overview with emphasis on medical management[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(24): 9573.
- [3] 尹恒,秦棋.数字健康个性化营养管理对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局的影响[J].川北医学院学报,2021,36(8):982-985.
- [4] 隽娟,杨慧霞.妊娠期糖尿病孕妇产后发展为 2 型糖尿病的风险:系统综述与 meta 分析[J].中华围产医学杂志,2020,23(7):459.
- [5] Zhu Y, Li L, Li P. Vitamin D in gestational diabetes: a broadened frontier[J]. Clinica Chimica Acta, 2022, 537: 51-59.
- [6] Milajerdi A, Abbasi F, Mousavi SM, et al. Maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Clinical Nutrition, 2021, 40(5): 2576-2586.
- [7] Parretti S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and metabolic adaptations in physiological and complicated pregnancy: focus on obesity and gestational diabetes[J]. Frontiers in Endocrinology, 2020, 11: 611929.
- [8] 鞠香丽,裴冬梅.25 羟维生素 D 缺乏与血脂异常及超重/肥胖的关系[J].实用临床医药杂志,2020,24(6):101-104.
- [9] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会,中国妇幼保健协会妊娠合并糖尿病专业委员会.妊娠期高血糖诊治指南(2022)[第一部分][J].中华妇产科杂志,2022,57(1):3-12.
- [10] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [11] 赵琳,徐亚辉,武海英.肥胖、维生素 D 缺乏与妊娠期糖尿病关系及对妊娠结局影响[J].中国计划生育学杂志,2021,29(9): 1886-1889.
- [12] Shang M, Zhao N. Early pregnancy vitamin D insufficiency and gestational diabetes mellitus[J]. The Journal of Obstetrics and Gynecology Research, 2022, 48(9): 2353-2362.
- [13] Jiang Y, Zhang J, Liu Y, et al. Differences of serum 25-(OH)D₃ level and adverse pregnancy outcomes between women with gestational diabetes and healthy pregnant women[J]. Iranian Journal of Public Health, 2021, 50(1): 139-145.
- [14] Al-Shafei AI, Rayis DA, Mohieldein AH, et al. Maternal early pregnancy serum level of 25-Hydroxyvitamin D and risk of gestational diabetes mellitus[J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2021, 152(3): 382-385.
- [15] 董志萍,宋振强,丛毓,等.成人肥胖患者血清 25 羟维生素 D₃ 水平及其与糖脂代谢指标相关性研究[J].军事医学,2020,44(10):762-766.
- [16] Wang Y, Wu P, Huang Y, et al. BMI and lipidomic biomarkers with risk of gestational diabetes in pregnant women[J]. Obesity, 2022, 30(10): 2044-2054.
- [17] 华雯,张丽君,卢莎,等.孕中晚期增速率对妊娠期糖尿病孕妇妊娠期并发症和分娩结局的影响研究[J].中国全科医学,2022,25(29):3621-3626.
- [18] Nagpal TS, Tomiyama AJ, Incollingo Rodriguez AC. Beyond BMI: pregnancy-related weight stigma increases risk of gestational diabetes[J]. Primary Care Diabetes, 2021, 15(6): 1107-1109.
- [19] 李卫红,涂萍,段鹏,等.江西省成人肥胖测量指标与糖脂代谢紊乱的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2021,29(7): 481-487.
- [20] 王永祥,马庆良,王鑫.两种剂量维生素 D 口服对孕前肥胖孕妇妊娠期并发症和内分泌代谢的影响[J].临床和实验医学杂志,2020,19(1):69-72.
- [21] 王孝君,谭先凤,段昆茂,等.孕妇血清 25-羟维生素 D₃ 水平与妊娠期糖尿病的相关性[J].中国妇幼保健,2020,35(13): 2372-2375.

(收稿日期:2023-01-30

修回日期:2023-04-12)