

维生素D缺乏与妊娠期糖尿病的研究进展

李炬颖¹, 刘 闵², 杨 敏², 赵 集², 刘军芳¹

¹延安大学附属医院急诊科, 陕西 延安

²延安大学附属医院麻醉科, 陕西 延安

Email: 1464758404@qq.com

收稿日期: 2020年9月6日; 录用日期: 2020年9月21日; 发布日期: 2020年9月28日

摘 要

妊娠期糖尿病(GDM)是指在妊娠期间发病或首次发现的任何糖耐量异常,其特点是发病率不断上升。25-羟维生素D(25(OH)D)缺乏已被发现与钙稳态、心血管疾病、肿瘤疾病、感染性疾病和免疫性疾病的发病有关。近年来有研究发现在孕妇中,较低的25-羟维生素D(25(OH)D)缺乏被认为与母亲血糖、胰岛素抵抗和妊娠期糖尿病风险增加有关。该文综述了维生素D与GDM之间的关系研究,为临床工作者在今后GDM患者的管理中提供一定的理论基础。

关键词

维生素D, 妊娠期糖尿病, 孕妇

Research Progress of Vitamin D Deficiency and Gestational Diabetes Mellitus

Juying Li¹, Min Liu², Min Yang², Ji Zhao², Junfang Liu¹

¹Emergency Department, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Email: 1464758404@qq.com

Received: Sep. 6th, 2020; accepted: Sep. 21st, 2020; published: Sep. 28th, 2020

Abstract

Gestational diabetes mellitus (GDM) is any glucose tolerance abnormality that develops or is first detected during pregnancy and is characterized by an increasing incidence. 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) deficiency has been associated with the development of calcium homeostasis, cardiovascular disease, tumor disease, infectious and immunological diseases. In recent years, studies

have found that low levels of 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) in pregnant women are associated with increased risk of maternal blood sugar, insulin resistance and gestational diabetes. This paper reviews the relationship between vitamin D and GDM to provide a theoretical basis for clinical workers in the management of GDM patients in the future.

Keywords

Vitamin D, Gestational Diabetes, Pregnant Women

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

维生素 D 是一种固醇类衍生物，在皮肤中合成，然后在人体的肾脏和肝脏中代谢，它在维持钙、磷动态平衡、促进骨矿化方面起着重要的作用。目前对于维生素 D 缺乏的定义值尚未达成共识，但大多数学者将维生素 D 缺乏定义为 25-羟基维生素 D 水平低于 20 ng/ml (50 nmol/l)。而当 25-羟基维生素 D 水平为 30 ng/ml (75 nmol/l) 或更高水平时可以被认为是维生素 D 充足[1]。多项研究表明，维生素 D 缺乏与心血管疾病、糖尿病、癌症、高血压病、骨质疏松症等疾病的高风险相关。妊娠期糖尿病(GDM)是一种以妊娠期起病或首次发现的不同严重程度的糖耐量异常为特征的疾病，其患病率也在逐年上升。GDM 常导致不良新生儿和妊娠结局的发生。一些研究发现维生素 D 缺乏与妊娠期糖尿病的发生、发展相关，现就维生素 D 与妊娠期糖尿病发病风险之间的关系作一综述。

2. 妊娠期血糖的调节机制

充足的胰岛素分泌和胰岛素敏感性之间的平衡决定了正常的葡萄糖耐量，而胰腺 β 细胞对葡萄糖的分泌反应和利用葡萄糖的组织对胰岛素的敏感性决定了胰岛素处理碳水化合物的能力[2]。在葡萄糖耐量程度相同的个体中，胰岛素敏感性和胰岛素分泌的乘积是恒定的，达到近似双曲线，反映了 β 细胞补偿胰岛素抵抗的能力。这种平衡一旦被打破，就会导致糖尿病的发生[3]。

妊娠状态时由于人胎盘催乳素具有抗胰岛素和脂解作用，增加了母体血浆中的葡萄糖水平，从而提高了胎儿的利用率；类固醇激素会增加外周组织中的胰岛素抵抗，而胎盘可能会破坏一部分胰岛素[2] [4]。这一生理状况可能会因公认的妊娠期糖尿病危险因素而加剧，包括高龄产妇、妊娠期高血压、多胎、多囊卵巢综合征、糖尿病家族史、孕前超重或肥胖以及不健康的饮食习惯和生活方式等。与健康女性相比，大多数受妊娠期糖尿病影响的女性的特征是 β 细胞功能障碍，这是在慢性胰岛素抵抗、既有怀孕状态的背景下发生的[5]。

3. 维生素 D 在血糖调节中的作用

维生素 D 在人体内的形式主要是维生素 D₂(钙化醇)和维生素 D₃(胆骨化醇)，它可以通过饮食摄取，或者通过紫外线与胆固醇衍生物的相互作用在皮肤中产生[6]。维生素 D₂ 或麦角钙化醇是从植物甾醇中提取的，并包含在大多数维生素 D 补充剂中[7] [8]。维生素 D₂ 和维生素 D₃ 都与维生素 D 结合蛋白结合在血液中，必须经过羟化才能变得活跃。25-羟维生素 D(25(OH)D)首先在肝脏中羟化。这种生成的代谢物非常稳定，因此最常用于检测维生素 D 水平。25(OH)D 在肾脏中再一次羟化形成活性的 1, 25(OH)₂D，

这一过程受到钙、磷和甲状旁腺激素水平的严格调控。第二次羟基化后, 1, 25(OH)₂D 与维生素 D 受体(VDR)结合。VDR 是一种转录因子, 其产物参与多种活动, 包括骨代谢、细胞生长和分化、葡萄糖代谢和免疫功能。

目前认为维生素 D 缺乏在妊娠期糖尿病的发病机制可能有一下几点[4] [9] [10] [11]: 1) 通过直接激活维生素 D 受体(Vitamin D receptor, VDR)来促进妊娠期糖尿病的发生, 2) 通过对胰岛素敏感组织的影响, 维生素 D 可能通过刺激胰岛素受体的表达和增强胰岛素对葡萄糖的反应性来改善胰岛素敏感性和葡萄糖转运; 3) 通过遗传变异: 通过干扰存在于胰岛素 β 细胞的胰岛素受体启动基因区域的维生素 D 反应远端影响胰岛素 β 细胞的功能; 4) 通过炎症: 维生素 D 可能通过其减轻炎症的作用及其影响而降低妊娠期糖尿病的风险, 如 T2DM; 5) 维生素 D 缺乏与其他常见危险因素(如肥胖)的密切关系可能部分地解释了其与妊娠期糖尿病和其他相关妊娠并发症的关联, 这可能是由于维生素 D 缺乏与其他常见的危险因素(如肥胖)密切相关, 因此维生素 D 可能有助于降低妊娠期糖尿病的风险, 这在 T2DM 中得到了证明, 这一点在一定程度上可能是由于维生素 D 缺乏与其他常见的危险因素(如肥胖)的密切关系。

4. 孕妇维生素 D 水平与妊娠期糖尿病的关系

目前有研究发现[12], 孕妇血清 25-羟维生素 D 缺乏使其罹患妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎膜早破、亚临床甲状腺功能减退症、低出生体重儿、流产等不良妊娠结局的风险增加。因此通过检测孕期 25-羟维生素 D, 了解孕妇维生素 D 水平, 可能有助于防治相关妊娠期并发症的发生、发展, 减少妊娠不良结局的发生。Wei 等[13]基于 12 项研究的荟萃分析显示对于 25(OH)D 水平 < 50 nmol/l 的女性, 其患妊娠期糖尿病的几率有所增加(OR 1.38, 95%CI 1.12~2.70)。同样, Poel 等[14]在对 7 项研究进行的荟萃分析中发现, 低维生素 D 水平与妊娠期糖尿病发病几率增加相关(OR 1.61, 95%CI 1.19~2.17)。Kim 等[15]研究结果显示: 妊娠期糖尿病孕妇的血清 25(OH)D₃ 水平明显低于正常孕妇, 维生素 D 严重缺乏的孕妇发生妊娠期糖尿病的风险显著增加。维生素 D 还可调节外周组织对胰岛素的敏感性[16]。妊娠期糖尿病孕妇体内低维生素状态可能是导致其患病的危险因素之一[17]。刘冬梅等[18]对早期妊娠的女性进行回顾性分析显示, GDM 孕妇存在 25(OH)D₃ 不足和缺乏, 且与 GDM 的发生和妊娠不良结局均相关。妊娠早期 25(OH)D₃ < 20 ng/ml 孕妇发生早产、流产、胎儿宫内窘迫的风险均明显增加, 因此检测 25(OH)D₃ 可预测 GDM 和不良妊娠结局的发生。

5. 小结与展望

妊娠期糖尿病患者普遍存在维生素 D 水平的不足或缺乏, 并可能会导致各种并发症的发生, 进而影响妊娠结局, 因此妊娠早期应定期检测维生素 D 水平, 以降低妊娠期糖尿病和不良妊娠结局的发生。但目前关于维生素 D 水平与妊娠期糖尿病之间的关系尚不明确, 未来仍需大量的研究加以证实。

参考文献

- [1] Holick, M.F. (2009) Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Annals of Epidemiology*, **19**, 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>
- [2] Chiefari, E., Arcidiacono, B., Foti, D., et al. (2017) Gestational Diabetes Mellitus: An Updated Overview. *Journal of Endocrinological Investigation*, **40**, 899-909. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0607-5>
- [3] Kahn, S.E., Prigeon, R.L., Mcculloch, D.K., et al. (1993) Quantification of the Relationship between Insulin Sensitivity and Beta-Cell Function in Human Subjects. Evidence for a Hyperbolic Function. *Diabetes*, **42**, 1663-1672. <https://doi.org/10.2337/diabetes.42.11.1663>
- [4] Senti, J., Thiele, D.K. and Anderson, C.M. (2012) Maternal Vitamin D Status as a Critical Determinant in Gestational Diabetes. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, **41**, 328-338. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2012.01366.x>

- [5] Kautzky-Willer, A., Prager, R., Waldhausl, W., *et al.* (1997) Pronounced Insulin Resistance and Inadequate Beta-Cell Secretion Characterize Lean Gestational Diabetes during and after Pregnancy. *Diabetes Care*, **20**, 1717-1723. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.11.1717>
- [6] Haddad, J.G. and Stamp, T.C. (1974) Circulating 25-Hydroxyvitamin D in Man. *The American Journal of Medicine*, **57**, 57-62. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(74\)90768-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(74)90768-2)
- [7] Triunfo, S. and Lanzone, A. (2016) Potential Impact of Maternal Vitamin D Status on Obstetric Well-Being. *Journal of Endocrinological Investigation*, **39**, 37-44. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0330-7>
- [8] Thorne-lyman, A. and Fawzi, W.W. (2012) Vitamin D during Pregnancy and Maternal, Neonatal and Infant Health Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, **26**, 75-90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01283.x>
- [9] Hyppönen, E., Läärä, E., Reunanen, A., *et al.* (2001) Intake of Vitamin D and Risk of Type 1 Diabetes: A Birth-Cohort Study. *The Lancet*, **358**, 1500-1503. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06580-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06580-1)
- [10] Cade, C. and Norman, A.W. (1986) Vitamin D3 Improves Impaired Glucose Tolerance and Insulin Secretion in the Vitamin D-Deficient Rat *in Vivo*. *Endocrinology*, **119**, 84-90. <https://doi.org/10.1210/endo-119-1-84>
- [11] Bourlon, P.M., Billaudel, B. and Faure-dussert, A. (1999) Influence of Vitamin D3 Deficiency and 1,25 Dihydroxyvitamin D3 on De Novo Insulin Biosynthesis in the Islets of the Rat Endocrine Pancreas. *Journal of Endocrinology*, **160**, 87-95. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1600087>
- [12] 林丽娟. 孕妇血清 25-羟维生素 D 水平检测的临床意义[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2019.
- [13] Wei, S.Q., Qi, H.P., Luo, Z.C., *et al.* (2013) Maternal Vitamin D Status and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, **26**, 889-899. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.765849>
- [14] Poel, Y.H., Hummel, P., Lips, P., *et al.* (2012) Vitamin D and Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Internal Medicine*, **23**, 465-469. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.01.007>
- [15] Grant, W.B. (2011) Adequate Vitamin D during Pregnancy Reduces the Risk of Premature Birth by Reducing Placental Colonization by Bacterial Vaginosis Species. *Mbio*, **2**, e00022-11. <https://doi.org/10.1128/mBio.00022-11>
- [16] Taheri, M., Baheiraei, A., Foroushani, A.R., *et al.* (2015) Treatment of Vitamin D Deficiency Is an Effective Method in the Elimination of Asymptomatic Bacterial Vaginosis: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Indian Journal of Medical Research*, **141**, 799-806. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.160707>
- [17] Dunlop, A.L., Taylor, R.N., Tangpricha, V., *et al.* (2011) Maternal Vitamin D, Folate, and Polyunsaturated Fatty Acid Status and Bacterial Vaginosis during Pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, **2011**, Article ID: 216217. <https://doi.org/10.1155/2011/216217>
- [18] 刘冬梅, 王肃, 索艳, 等. 妊娠早期维生素 D 缺乏对妊娠期糖尿病的预测价值及妊娠结局影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(12): 1179-1182.