

• 综 述 •

孕期维生素 D 水平与妊娠糖尿病相关性的研究进展*

王雪茵 综述, 刘大玉, 陈福彩, 普翠芬[△] 审校

(大理大学第一附属医院, 云南 大理 671000)

[摘要] 维生素 D 是人体不可缺少的一种脂溶性维生素, 主要以维生素 D₂ 和维生素 D₃ 2 种形式存在, 可通过皮肤合成和饮食中摄取。目前, 维生素 D 缺乏是一个全球性公共卫生问题, 全世界大约 10 亿人患有维生素 D 缺乏症, 其中孕妇为高危人群。妊娠糖尿病(GDM)是指妊娠前糖代谢正常, 妊娠期间首次出现不同程度糖耐量异常, 是妊娠期并发症之一。不断有研究证明, 孕期维生素 D 缺乏与 GDM 密切相关, 其可通过多种机制影响葡萄糖的平衡, 导致患 GDM 风险增加。且 GDM 增加了羊水过多、妊娠期高血压、胎膜早破、早产、巨大儿、低体重儿、畸形儿等母婴并发症发生率, 威胁着母婴健康。近年来, 维生素 D 与 GDM 相关性的研究不断增加, 其相关性也得到了越来越多的学者重视, 该文就维生素 D 与 GDM 相关性的研究进展进行了综述。

[关键词] 孕期; 维生素 D; 妊娠糖尿病; 胰岛素抵抗; 相关性; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.09.025

中图法分类号:R714.25;R977.2+4

文章编号:1009-5519(2024)09-1554-04

文献标识码:A

Research progress on the correlation between vitamin D levels during pregnancy and gestational diabetes mellitus*

WANG Xueyin, LIU Dayu, CHEN Fucui, PU Cuifen[△]

(The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

[Abstract] Vitamin D is an indispensable fat-soluble vitamin in the human body, mainly in the form of vitamin D₂ and vitamin D₃, which can be synthesized by the skin and ingested in the diet. Vitamin D deficiency is currently a global public health problem, with approximately one billion people worldwide suffering from vitamin D deficiency, and pregnant women are at high risk. Gestational diabetes mellitus(GDM) refers to normal glucose metabolism before pregnancy, and abnormal glucose tolerance of different degrees occurs for the first time during pregnancy, which is one of the complications of pregnancy. Continuous studies have proved that vitamin D deficiency during pregnancy is closely related to GDM, which can affect glucose balance through various mechanisms, leading to an increased risk of GDM. In addition, GDM increases the incidence of maternal and infant complications such as hyperamniotic fluid, pregnancy-induced hypertension, premature rupture of membranes, premature delivery, macrosomia, low body weight, and teratoma, which threatens maternal and infant health. In recent years, the research on the correlation between vitamin D and GDM has been increasing, and its correlation has been paid more and more attention by more and more scholars. This paper reviewed the research progress on the correlation between vitamin D and GDM.

[Key words] Pregnancy; Vitamin D; Gestational diabetes mellitus; Insulin resistance; Correlation; Review

随着我国全面开放“二孩”政策, 35 岁以上妇女妊娠及分娩比例上升, 妊娠糖尿病(GDM)发病率呈增高趋势^[1], 我国发病率达到 14.8%^[2], GDM 已成为一个日益严重的健康问题, 威胁着母婴健康。有研究表明, 维生素 D 可通过多种机制影响葡萄糖稳态^[3], 从而导致 GDM 的发生。其相关性得到了很多学者的重视, 现将维生素 D 与 GDM 相关性的研究进展综述如下。

1 维生素 D 影响 GDM 的机制

在健康的妊娠期间母体经历了一系列生理变化, 为维持葡萄糖的平衡, 会通过肥大和增生的胰岛 β 细胞及增加葡萄糖刺激胰岛素分泌^[4]。而在 GDM 期间由于激素环境的改变(如雌激素、孕激素、胎盘泌乳素、皮质醇等增加等)使机体对胰岛素产生慢性抵抗^[5], 导致胰腺在应对外周胰岛素抵抗方面分泌不足, 引起 β 细胞功能障碍^[3]; 加上胰岛素敏感性降

* 基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目(2023Y0980)。

[△] 通信作者, E-mail: pcf39@163.com。

低^[6],不能满足妊娠代谢需求,从而导致高血糖症^[7]。

GDM 与 2 型糖尿病的病理机制具有诸多共同之处^[8]。目前,有数据表明,维生素 D 缺乏症与胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍相关,补充维生素 D 可改善体内葡萄糖清除率及胰岛素分泌^[9]。

维生素 D 可通过多种途径影响葡萄糖稳态:(1)由胰腺 β 细胞内的羟化酶将 25-羟维生素 D[25-(OH)D]转化为其生物活性代谢物——1,25-双羟维生素 D,与胰腺 β 细胞上存在特定的维生素 D 受体结合,通过调节细胞内钙质减少胰岛素抵抗,促进葡萄糖在靶组织中的转运,减轻因胰岛素抵抗产生的全身性炎症^[10],促进 β 细胞的生存^[11]。(2)维生素 D 可调节细胞外钙含量和通过 β 细胞的通量^[12]。由于胰岛素的分泌是由钙依赖机制介导的过程,所以,维生素 D 缺乏可能影响胰岛素释放,降低对葡萄糖的反应^[13]。(3)人体骨骼肌和脂肪组织也表达维生素 D 受体^[14-15]。维生素 D 通过其激活过氧化物酶体和骨骼肌的作用,参与了脂肪组织和骨骼肌中脂肪酸的代谢,维生素 D 缺乏或不足可能直接降低胰岛素敏感性^[16]。

25-(OH)D 循环浓度反映了维生素 D 的营养状况^[17],可以皮肤合成或饮食中摄取。临床医生使用其作为生物标记物确定维生素 D 状态,不良的维生素 D 状态会损害 β 细胞功能或降低胰岛素敏感性,导致糖耐量受损。但目前缺乏维生素 D 营养状态的 25-(OH)D 阈值的判定标准。美国国家科学院医学研究所^[18]、美国内分泌协会^[19]、美国国家骨质疏松学会^[20]对维生素 D 的分类存在差异。见表 1。目前,我国尚未制定相应指南,各项研究采用的指南也不相同。

表 1 根据血液 25-(OH)D 浓度判定维生素 D 状况的相关指南

循环浓度 (ng/mL)	美国国家科学院 医学研究所	美国内分泌 协会	美国国家骨质疏松 学会
<12	缺乏	缺乏	缺乏
12~<20	不足	缺乏	不足
20~<30	充足	不足	充足
30~<50	充足	充足	—
≥50	潜在中毒风险	—	—

注:—表示无此项。

2 维生素 D 与 GDM 的相关性

美国学者进行的一项巢式病例对照研究结果显示,孕期维生素 D 水平与 GDM 风险存在一个阈值效应。妊娠 10~14 周时维生素 D 缺乏(<50 nmol/L)与 GDM 风险增加了 2.82 倍。在妊娠早期与中期持续缺乏维生素 D 与不持续缺乏的孕妇比较,GDM 的风险增加了 4.46 倍。ZHANG 等^[21]进行的一项关于维生素 D 缺乏增加 GDM 风险的荟萃分析结果显示,维生素 D 缺乏与 GDM 风险增加存在一致的联系。

POEL 等^[22]对包括 7 项观察性研究的 2 146 例参与者进行系统回顾和荟萃分析结果显示,其中 433 例孕妇被诊断为 GDM,孕期维生素 D 缺乏高发病率(>50%),妊娠期维生素 D 缺乏[血清 25-(OH)D<50 nmol/L]与 GDM 发病率显著相关(优势比=1.61,95%CI 1.19~2.17, $P=0.002$)。FATIMA 等^[23]对包括 37 838 例孕妇的 44 项研究进行荟萃分析发现,母亲维生素 D 缺乏与 GDM 风险增加存在显著相关性(优势比=1.38,95%CI 1.21~1.57, $P=0.000\ 01$)。我国学者卢云飞等^[24]对妊娠早期(≤ 8 周)876 例初产妇检测血清 25-(OH)D 水平结果显示,妊娠期维生素 D 水平正常者仅占 4.45%,缺乏和严重缺乏者分别占 25.23%、21.35%,不足者占 48.97%;于孕 24~28 周检查口服葡萄糖耐量试验筛查的 logistic 回归模型分析结果显示,维生素 D 缺乏者发生 GDM 的概率是维生素 D 充足者的 2.101 倍,严重缺乏者 GDM 检出率更是高达 38%。

相比之下,也有不一致的研究结果报道。印度学者进行的一项纳入 559 例孕妇测定妊娠 30 周时血清 25-(OH)D 水平、葡萄糖耐量、血浆胰岛素等糖代谢指标的研究发现,维生素 D 与 GDM 无关^[25]。PARK 等^[26]对 523 例韩国孕妇分别于 12~14、20~22、32~34 周进行血清 25-(OH)D 测定,并于孕 24~28 周时进行 GDM 筛查,结果显示,GDM、胰岛素抵抗和 β 细胞功能受损的风险与血清 25-(OH)D 水平无关。澳大利亚悉尼学者进行的一项纳入 785 例孕妇的前瞻性队列研究也并未显示维生素 D 缺乏或不足与 GDM 发展之间的关联^[27]。俄罗斯学者进行的一项关于维生素 D 水平与 GDM 关系的巢式病例对照研究结果显示,妊娠前半期和妊娠后半期血清 25-(OH)D 与 GDM 风险均无关^[28]。以上研究结果存在差异,考虑与不同研究的样本量、种族、地区、季节、年龄和生活习惯差异等多种因素影响相关。

3 补充维生素 D 对 GDM 的影响

我国学者进行的一项纳入 4 984 例前瞻性出生队列研究发现,服用 400~600 IU 维生素 D 孕妇 25-(OH)D 水平为 50 nmol/L,发生 GDM 风险显著降低,但未规律服用维生素 D、25-(OH)D 水平为 40 nmol/L 的妇女 GDM 风险未显著降低;其共有 922 例(18.5%)孕妇被诊断为 GDM,当 25-(OH)D 水平高于 50 nmol/L 并不断增加时其 GDM 风险及空腹血糖显著下降^[29]。BETTS 等^[30]将 70 例 GDM 孕妇随机分为 2 组,随机接受维生素 D 1 000 IU 及钙 1 000 mg(A 组,34 例)和维生素 D 250 IU 及钙 500 mg(B 组,36 例),2 组均辅以糖尿病饮食控制 6 周,通过检测补充前后维生素 D 水平发现,补充较高剂量维生素 D 可提高血清维生素 D 水平,且 A 组孕妇空腹血糖、空腹血清胰岛素、胰岛素抵抗水平均较 B 组模型下降,胰岛素敏感性模型增加。HUANG 等^[31]将 150 例

GDM 孕妇根据是否服用维生素 D 和 ω -3 脂肪酸分为试验组和对照组。试验组服用维生素 D 40 000 IU 和 ω -3 脂肪酸 8 000 mg, 每天 2 次, 6 周后对 2 组患者血糖和血脂水平变化进行比较分析, 结果显示, 与对照组比较, 试验组孕妇空腹血糖、胰岛素、胰岛素抵抗等指标均明显降低, β 细胞稳态模型改善。YIN 等^[32]进行的一项关于补充维生素 D 对 GDM 影响的荟萃分析结果显示, 补充维生素 D 可通过降低空腹血糖和空腹胰岛素水平, 改善胰岛素抵抗和 β 细胞功能的稳态, 增加胰岛素敏感性预防和治疗 GDM。

当然也有不一样的研究结果。MIRZAEI-AZANDARYANI 等^[33]进行的一项三盲随机对照试验将 88 例维生素 D 水平低于 30 ng/mL 的孕妇在妊娠 8~10 周时随机分为维生素 D 组和对照组, 每组 44 例。维生素 D 组每天服用维生素 D 片剂 4 000 U, 对照组服用安慰剂片, 均口服 18 周, 结果显示, 补充维生素 D 并不能改善空腹血糖和空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗及 GDM 发生率。考虑目前的研究均为小样本实验, 不具有代表性, 且研究结果不一致, 未来需更多的随机对照研究, 以明确补充维生素 D 剂量和治疗时间窗, 以预防 GDM。

4 小结与展望

维生素 D 营养状态易受多种因素影响, 且目前关于补充维生素 D 剂量尚没有统一的标准。维生素 D 作为影响 GDM 的一个独立因素受到越来越多的关注, 但其维生素 D 水平与 GDM 的相关性研究结果仍存在争议。孕妇血清维生素 D 检测能否作为 GDM 高危标记物的参考依据仍需大样本的前瞻性研究。因此, 未来希望更多高质量、大样本随机对照研究论证支持其之间的相关性, 提高临床说服力, 为预测和预防 GDM 提供新思路。

参考文献

[1] 叶瑛瑛, 王金辉, 王丽君, 等. 孕妇血维生素 D 水平与妊娠期糖尿病相关性研究[J]. 中华全科医学, 2021, 19(1): 77-79.

[2] GAO C, SUN X, LU L, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: A systematic review and meta-analysis[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1): 154-162.

[3] RIZZO G, GARZON S, FICHERA M, et al. Vitamin D and gestational diabetes mellitus: Is there a Link[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(11): 511.

[4] CATALANO P M, TYZBIR E D, ROMAN N M, et al. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women[J]. Am J Obstet Gynecol, 1991, 165(6 Pt 1): 1667-1672.

[5] PARSONS J A, BRELJE T C, SORENSON R L. Adaptation of islets of langerhans to pregnancy: Increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion[J]. Endocrinology, 1992, 130(3): 1459-1466.

[6] LORENZO P I, MARTIN-MONTALVO A, COBO VUILLEUMIER N, et al. Molecular modelling of islet β -Cell adaptation to inflammation in pregnancy and gestational diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6171.

[7] PLOWS J F, STANLEY J L, BAKER P N, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3342.

[8] EGUCHI K, NAGAI R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 14-23.

[9] CHIU K C, CHU A, GO V L, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 79(5): 820-825.

[10] ALVAREZ J A, ASHRAF A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis[J]. Int J Endocrinol, 2010, 2010: 351385.

[11] SHAB-BIDAR S, NEYESTANI T R, DJAZAYERY A, et al. Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(5): 424-430.

[12] BLAND R, MARKOVIC D, HILLS C E, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004, 19(1): 121-125.

[13] MILNER R D, HALES C N. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro[J]. Diabetologia, 1967, 3(1): 47-49.

[14] BISCHOFF H A, BORCHERS M, GUDAT F, et al. In situ detection of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue[J]. Histochem J, 2001, 33(1): 19-24.

[15] NORMAN A W. Minireview: Vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor[J]. Endocrinology, 2006, 147(12): 5542-5548.

[16] MITRI J, PITTAS A G. Vitamin D and diabetes[J]. Endocrinol Metab Clin North Am,

- 2014,43(1):205-232.
- [17] WANG O, NIE M, HU Y Y, et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women[J]. Biomed Environ Sci, 2012, 25(4):399-406.
- [18] ROSS A C, TAYLOR C L, YAKTINE A L, et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D[M]. Washington: National Academies Press, 2011:210-216.
- [19] HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCHOFF-FERRARI H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7):1911-1930.
- [20] ASPRAY T J, BOWRING C, FRASER W, et al. National osteoporosis society vitamin D guideline summary[J]. Age Ageing, 2014, 43(5):592-595.
- [21] ZHANG M X, PAN G T, GUO J F, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies [J]. Nutrients, 2015, 7 (10): 8366-8375.
- [22] POEL Y H, HUMMEL P, LIPS P, et al. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Intern Med, 2012, 23(5):465-469.
- [23] FATIMA K, ASIF M, NIHAL K, et al. Association between vitamin D levels in early pregnancy and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. J Family Med Prim Care, 2022, 11(9):5569-5580.
- [24] 卢云飞, 纪美晶, 王锐, 等. 孕妇基础 25-羟维生素 D 水平与孕中期血脂代谢及妊娠期糖尿病相关性研究[J]. 河北医药, 2018, 40 (21): 3245-3248.
- [25] FARRANT H J, KRISHNAVENI G V, HILL J C, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size [J]. Eur J Clin Nutr, 2009, 63(5):646-652.
- [26] PARK S, YOON H K, RYU H M, et al. Maternal vitamin D deficiency in early pregnancy is not associated with gestational diabetes mellitus development or pregnancy outcomes in Korean pregnant women in a prospective study [J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2014, 60 (4):269-275.
- [27] GRIEW K, NUNN R, FAIRBROTHER G, et al. Early pregnancy vitamin D deficiency and gestational diabetes: Exploring the link [J]. Aust J Gen Pract, 2019, 48(11):797-802.
- [28] TKACHUK A S, VASUKOVA E A, ANOPOVA A D, et al. Vitamin D status and gestational diabetes in russian pregnant women in the period between 2012 and 2021: A nested case-control study[J]. Nutrients, 2022, 14(10):2157.
- [29] YIN W J, TAO R X, HU H L, et al. The association of vitamin D status and supplementation during pregnancy with gestational diabetes mellitus: A Chinese prospective birth cohort study[J]. Am J Clin Nutr, 2020, 111(1):122-130.
- [30] BETTS D H, MADAN P. Permanent embryo arrest: Molecular and cellular concepts[J]. Mol Hum Reprod, 2008, 14(8):445-453.
- [31] HUANG S, FU J, ZHAO R, et al. The effect of combined supplementation with vitamin D and omega-3 fatty acids on blood glucose and blood lipid levels in patients with gestational diabetes [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(5):5652-5658.
- [32] 尹万军, 金丹, 姚梦楠, 等. 维生素 D 补充对妊娠期糖尿病预防和治疗作用的 Meta 分析[J]. 卫生研究, 2019, 48(5):811-821.
- [33] MIRZAEI-AZANDARYANI Z, MOHAMMADALIZADEH-CHARANDABI S, SHASEB E, et al. Effects of vitamin D on insulin resistance and fasting blood glucose in pregnant women with insufficient or deficient vitamin D: A randomized, placebo-controlled trial[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1):254-258.

(收稿日期:2023-10-23 修回日期:2023-12-18)