

妊娠糖尿病孕妇孕中晚期维生素D营养状态及成因分析

刘燕萍¹, 金治尔², 包媛媛¹, 李珊珊¹, 禹松林³, 邱玲³

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院¹ 营养科³ 检验科, 北京 100730

² 美国塔夫茨大学, 美德福德, 马萨诸塞州, 美国

通信作者: 邱玲 电话: 010-69159712, E-mail: lingqiubj@aliyun.com

【摘要】目的 观察妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 孕妇孕中晚期维生素D的营养状态并分析其成因。**方法** 以液相色谱串联质谱的方法检测2013年10月至2015年7月北京协和医院营养科门诊GDM孕妇血清中25羟维生素D (25-OH VitD) 浓度, 根据是否服用含有维生素D制剂分为服用组和未服用组, 服用组调查含维生素D的膳食补充剂应用情况, 并根据患者膳食记录统计富含维生素D的食物消费频率。**结果** 共纳入98例GDM孕妇, 孕周 (29.0±3.3) 周, 血清总25-OH VitD浓度为 (72.03±26.18) nmol/L, 缺乏率 (<50 nmol/L) 为20.4% (20/98)。服用含维生素D制剂的孕妇血清25-OH VitD高于未服用组 [(74.35±26.13) nmol/L 比 (60.45±23.63) nmol/L, $P=0.031$], 两组缺乏率分别为17.9%和35.7%。血清25-OH VitD₂检出率为19.4% (19/98), 检出者平均水平为 (11.61±6.71) nmol/L (6.05~24.71 nmol/L), 均服用维生素D制剂, 未服用组均未检出。分季节比较发现, 秋、冬季节孕妇维生素D水平显著低于春、夏两季, 缺乏率显著高于春、夏季节。在四季中, 仅在秋季服用组的血清25-OH VitD浓度显著高于未服用组 [(78.59±27.54) nmol/L 比 (46.18±18.77) nmol/L, $P=0.045$], 其他3个季节两组无统计学差异; 夏季两组缺乏率均为0。膳食记录显示, 观察对象奶、蛋的消费频率分别为 (7.5±3.8) 次/周 (不饮奶4例) 和 (5.6±2.2) 次/周。结论本研究纳入的GDM孕妇孕中晚期维生素D秋冬季节缺乏较为严重, 血清维生素D₂检出率高, 对维持该群体血清维生素D水平有贡献。膳食中较高的奶、蛋制品消费频率或许有助于维持维生素D水平。

【关键词】妊娠糖尿病; 25羟维生素D; 25羟维生素D₂

【中图分类号】 R589.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2017)01-0020-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2017.01.005

Vitamin D Nutritional Status and Its Influencing Factors among Women with Gestational Diabetes Mellitus in Mid- to Late-gestation

LIU Yan-ping¹, JIN Qia-er², BAO Yuan-yuan¹, LI Shan-shan¹, YU Song-lin³, QIU Ling³

¹ Department of Nutrition, ³ Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

² Tufts University, Virtue, Massachusetts, USA

Corresponding author: QIU Ling Tel: 010-69159712, E-mail: lingqiubj@aliyun.com

【Abstract】Objective To observe the vitamin D nutritional status and its influencing factors among women with gestational diabetes mellitus (GDM) in the last two trimesters of pregnancy. **Methods** The high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method was adopted for the 25-OH vitamin D (25-OH VitD) detection in pregnant women with GDM visiting the outpatient nutrition clinic in Peking Union Medical College Hospital between October 2013 and July 2015. The women were divided into two groups based on whether they were taking vitamin D supplements. We surveyed vitamin D containing dietary supplements use in the vitamin D intake group, and the frequency of consumption of food high in vitamin D based on the patients' diet records. **Results** A

total of 98 pregnant women with GDM were included, with the gestational age of (29.0 ± 3.3) weeks. The total serum 25-OH VitD was (72.03 ± 26.18) nmol/L. The incidence of vitamin D deficiency (< 50 nmol/L) was 20.4% (20/98). The serum 25-OH VitD level in the pregnant women was higher in the vitamin D intake group than in the non-intake group [(74.35 ± 26.13) nmol/L vs (60.45 ± 23.63) nmol/L, $P = 0.031$]. The vitamin D deficiency rate was 17.9% and 35.7% in the vitamin D intake group and the non-intake group, respectively. The level of serum 25-OH VitD₂ was (11.61 ± 6.71) (6.05 – 24.71) nmol/L, with the detection rate of 19.4% (19/98), all in the vitamin D intake group. Serum 25-OH VitD₂ was not detected in the non-intake group. Analysis by season showed that the level of serum 25-OH VitD in pregnant women in fall/winter was significantly lower than that in spring/summer; and the vitamin D deficiency rate was significantly higher in fall/winter. The serum 25-OH VitD level in pregnant women in the vitamin D intake group was significantly higher than in the non-intake group in fall only [(78.59 ± 27.54) nmol/L vs (46.18 ± 18.77) nmol/L, $P = 0.045$], while no significant difference was observed in the other seasons. The vitamin D deficiency rate was 0 in both groups in summer. The dietary diary showed that the frequencies of consumption of dairy and eggs in these women were 7.5 ± 3.8 (4 cases did not take dairy) and 5.6 ± 2.2 per week, respectively. **Conclusions** The vitamin D deficiency rate among the pregnant women with GDM in the last two trimesters in this study is higher in fall/winter. The high detection of serum 25-OH VitD₂ may contribute to maintaining serum 25-OH VitD level among this population. The high frequency of dietary consumption of dairy products and eggs maybe help to maintain the nutritional status of vitamin D.

【Key words】 gestational diabetes mellitus; 25-OH vitamin D; 25-OH vitamin D₂

Med J PUMCH, 2017, 8(1):20 – 24

维生素D缺乏与妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的发病有多重关联,维生素D能够通过维生素D受体刺激胰岛素受体的表达,增强胰岛素对葡萄糖的转运。维生素D还是一种潜在免疫抑制剂,可下调肿瘤坏死因子α、白细胞介素2等致炎因子的基因表达,降低GDM孕妇体内肿瘤坏死因子α水平^[1-2]。一般认为,随着人体需要量增加,孕期维生素D缺乏率会较非孕期升高^[3-5],有研究显示GDM孕妇的维生素D营养缺乏[25羟维生素D(25-OH VitD) < 50 nmol/L]的发生率可达66%~96%^[3]。孕期补充含有维生素D的复合配方微量营养素制剂或钙制剂是现在围产期保健中常用的手段,常用制剂的剂量通常依照膳食推荐量标准设计,用于补充膳食来源或内源性维生素D的生成不足^[6-7]。能否让GDM孕妇获得良好的维生素D营养状态,是GDM孕期营养管理中特别值得关注的问题。

为了解GDM孕中晚期孕妇维生素D缺乏情况及现有干预措施的效果,本文观察了就诊于北京协和医院营养科门诊的GDM孕妇维生素D营养状况,并基于新的检测方法分析维生素D来源及与膳食结构的关联。

对象和方法

研究对象

将2013年10月至2015年7月北京协和医院营养科

门诊经口服葡萄糖耐量试验明确诊断GDM的孕中晚期孕妇纳入本研究。口服83 g葡萄糖粉,测量空腹(诊断界值5.1 mmol/L)、服用后1 h(诊断界值10.0 mmol/L)、2 h(诊断界值8.5 mmol/L)3个时间点血糖,一个点或多个点血糖≥诊断界值者诊断为GDM。根据病史记录排除孕前有骨矿代谢病及肝肾功能异常者。

分组

外源性维生素D来自于含维生素D制剂和膳食。按照检测前是否服用含维生素D制剂分为服用组和未服用组。服用制剂组首诊时通过问卷形式,记录观察对象含维生素D的膳食补充剂使用信息,包括品名、起始孕周、频次、剂量等,计算日均非膳食来源维生素D摄入量。两组均通过观察对象自行连续记录的膳食日记计算奶制品、蛋、动物肝脏、海鱼等食物的平均日摄入频率。

观察指标

采集空腹静脉血以LC-MS/MS方法(Waters UPLC, AB Sciex 4000QTRP, 美国)测定血清25-OH VitD₂(分子量412.66)、25-OH VitD₃(分子量400.63),计算总25-OH VitD含量。根据北京地区气候特点,分春季(3月~5月)、夏季(6月~8月)、秋季(9月~10月)、冬季(11月~来年2月)统计采样例数的季节分布。

统计学处理

采用SPSS11.5软件包对数据进行分析,血清25-

OH VitD₂、25-OH VitD₃及总25-OH VitD数据完成正态性检验后以均数±标准差(最小值,最大值)进行描述,服用/未服用含维生素D膳食补充剂两组间血清25-OH VitD水平采用独立样本t检验,非膳食来源维生素D摄入量与血清25-OH VitD水平行Pearson相关检验,维生素D缺乏率的比较采用卡方检验及Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料

共纳入98例GDM孕中晚期孕妇,纳入时孕周为 (29.0 ± 3.3) 周,年龄 (33.4 ± 4.1) 岁,孕前体重指数(body mass index, BMI)为 $(23.0 \pm 3.7) \text{ kg/m}^2$,其中孕前体型正常68例(BMI $18.5 \sim 23.9 \text{ kg/m}^2$),肥胖5例(BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$),超重18例(BMI $24.0 \sim 27.9 \text{ kg/m}^2$),消瘦7例(BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$)。根据产科围产保健记录排除肝肾功能异常者。服用组与未服组孕妇年龄、孕周和孕前BMI水平无显著差异(表1)。

GDM孕妇孕中晚期血清25-OH VitD水平

所有98例GDM孕中晚期孕妇血清总25-OH VitD水平为 $(72.03 \pm 26.18) \text{ nmol/L}$ (9.98~140.28 nmol/L)。98例孕妇中20例血清总25-OH VitD低于50 nmol/L,

属于维生素D缺乏,维生素D缺乏率为20.4%。服用组血清总25-OH VitD水平显著高于未服用组($P = 0.031$)。25-OH VitD₂的检出率为19.4%,均来自服用组。服用组有15例维生素D缺乏者,未服用组5例,经卡方检验两组间维生素D缺乏率未见显著差异(表2)。

GDM孕妇孕中晚期血清25-OH VitD的季节变化

采血时间为2013年10月至2015年7月,季节分布为冬季21例、春季43例,夏季22例,秋季12例(表3)。总体来看,在四季中,夏季血清25-OH VitD水平最高,冬季最低,冬季血清25-OH VitD水平显著低于夏季($P < 0.0001$)和春季($P = 0.033$),秋季水平也显著低于夏季。

服用组秋季血清25-OH VitD水平显著高于未服用组,缺乏率显著低于未服用组,两组间其他季节的缺乏率无显著差异(表3)。

含维生素D制剂的摄入情况

98例孕妇中14例(19.5%)未服用含维生素D制剂。84例服用者每日维生素D摄入量为 $(517.5 \pm 113.1) \text{ IU}$ (125~637 IU),自孕前即开始服用者24例,服用时间持续2~131周不等。所服用的维生素D补充剂包括含维生素D₃的钙剂、多维元素片,多为维生素D₃形式,仅4例所服多维元素片中含维生素D₂(维生素D₂200 IU/片,每日1片)。

表1 两组孕中晚期GDM孕妇一般资料($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	年龄(岁)	孕周(周)	孕前BMI(kg/m^2)	谷丙转氨酶(U/L)
未服用组	14	34.3 ± 4.9	28.9 ± 4.1	24.7 ± 4.5	12 ± 5
服用组	84	33.3 ± 3.8	28.9 ± 3.3	22.8 ± 3.5	15 ± 11

GDM:妊娠糖尿病; BMI: 体重指数

表2 服用及未服用含维生素D补充剂孕妇的血清25-OH VitD水平 [$\bar{x} \pm s$ (min, max)]

分组	例数	25-OH VitD ₂		25-OH VitD ₃		25-OH VitD	
		浓度(nmol/L)	检出率(%)	(nmol/L)	浓度(nmol/L)	缺乏率(%)	
全部	98	11.61 ± 6.71 (6.05, 24.71)	19.4	69.82 ± 26.56 (9.98, 140.28)	72.03 ± 26.18 (9.98, 140.28)	20.4	
未服用组	14	0	0	60.45 ± 23.63 (20.22, 91.10)	60.45 ± 23.63 (20.22, 91.10)	35.7	
服用组	84	11.61 ± 6.71 (6.06, 24.71)	22.6	71.77 ± 26.78 (9.98, 140.28)	74.35 ± 26.13 (9.98, 140.28)*	17.9	

与未服用组比较, * $P = 0.031$

表3 孕妇血清25-OH VitD浓度的季节分布 [$\bar{x} \pm s$ (缺乏例数/总例数), nmol/L]

分组	例数	春季	夏季	秋季	冬季
全部	98	68.28 ± 23.09 (7/43)	88.10 ± 25.34 (0/22)	65.08 ± 28.64 * (3/12)△	56.53 ± 24.59 * (10/21)△
未服用组	14	67.89 ± 18.63 (1/4)	74.63 (0/1)	46.18 ± 18.77 (3/5)	59.94 ± 30.13 (1/4)
服用组	84	68.32 ± 23.70 (6/39)	88.53 ± 26.44 (0/21)	78.59 ± 27.54 ** (0/7)△	56.28 ± 24.37 (9/17)

25-OH VitD浓度,与夏季比较* $P < 0.05$,与未服用组比较** $P = 0.047$;缺乏率,与夏季比较△ $P < 0.05$,与未服用组比较△△ $P < 0.05$

富含维生素D食物消费频率

入组孕妇每人填写膳食记录的天数为7~232 d, 平均31.7 d。饮用奶制品(牛奶、酸奶或奶酪)频率为(7.5±3.8)次/周(有4例不饮用), 鸡蛋摄入频率为(5.6±2.2)次/周, 海产品摄入频率为(1.8±1.2)次/周(5例未食用, 15例超过3次/周), 23例(28%)孕妇摄取动物肝脏频率为(0.2±0.6)次/周(4例超过2次/周)。

讨 论

血清25-OH VitD水平是评价人体维生素D营养状态的公认指标, 超过30 nmol/L促进钙吸收的作用最大, 患佝偻病风险最低, 被认为维生素D营养状况良好^[8]; 更多学者将血清25-OH VitD水平低于50 nmol/L作为维生素D缺乏的诊断切点, 50~75 nmol/L为营养不足, 超过75 nmol/L为维生素D营养良好^[9-11]。本文将50 nmol/L作为维生素D缺乏的诊断切点。

维生素D营养状态正常是GDM营养管理的目标之一。同样来自于北京协和医院内分泌科及检验科的两项报告显示, 以血清25-OH VitD水平50 nmol/L作为维生素D缺乏的诊断切点, 北京地区孕中晚期孕妇中普遍存在维生素D缺乏, 发生率可达66%~96% (内分泌科, ELISA方法)^[9], 与北京地区普通人群的发生率相当 [检验科, 液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法, 11%人群<25 nmol/L, 55%在25~50 nmol/L之间]^[5]。本研究中GDM孕中晚期孕妇血清25-OH VitD缺乏的比例为20.4%, 低于以上数据, 可能与观察对象服用维生素D制剂比例较高有关。

以往检测血清25-OH VitD采用ELISA方法, 近年LC-MS/MS替代ELISA方法成为公认的维生素D检测“金标准”^[10], 具有以下特点: (1) 可分开并准确定量两种25-OH VitD亚组份(25-OH VitD₂和25-OH VitD₃); (2) 特异性高, 可分离识别其它代谢中间产物, 避免免疫学方法中的干扰; (3) 灵敏度好, 最低可检测到10⁻⁹量级(ng/ml)。对于营养学研究而言, 这一方法为从维生素D的角度鉴别食物来源、评价膳食结构提供了可能。

活性维生素D的前体物质主要为维生素D₂(麦角钙化醇)和维生素D₃(胆钙化醇)两种^[11]。维生素D₃既可来自于奶、蛋、鱼、肉等动物性食物, 也可来自于皮肤内源合成, 皮肤暴露于紫外线照射时, 7-脱氢胆固醇的类固醇环上第9、10碳原子间的碳键

发生光化学裂解, 生成维生素D₃^[8,11]。

日照时间对维生素D₃营养水平有重要影响, 本研究中观察对象所居城市位于北纬39°26'至41°03', 年日照时数为2000~2500 h, 冬季日照时数为160~200 h/月, 春、秋季节为200~240 h/月, 日照强度与气温较适宜户外活动, 夏季可达240~280 h/月, 且日照强度最强(数据来自中国气象数据网<http://data.cma.cn/data/weatherBk.html>, 中国地面气候示意图)。本研究受试者血清25-OH VitD水平的季节变化规律与居住地自然日照情况相符, 说明对体内维生素D水平发挥主要影响的仍是户外活动时接受的日照强度和时间^[12-13]。

结果显示85.7%的孕妇在孕期曾服用含维生素D制剂, 服用组血清总25-OH VitD显著高于未服用组, 提示服用含维生素D制剂也是GDM孕妇血清25-OH VitD水平的重要影响因素。然而从四季比较结果可以看出, 虽然大多数GDM孕中晚期孕妇已在服用维生素D补充剂, 但剂量不足, 应在秋、冬两季加强监测, 提高补充剂量, 才能避免秋冬季节维生素D缺乏情况的高发。

我国尚缺乏食物维生素D含量的相关数据, 美国农业部有关数据显示, 富含维生素D的食物主要为奶酪(7.4 μg/100 g)、蛋黄(5.4 μg/100 g)、沙丁鱼罐头(4.8 μg/100 g)、黄油(1.4 μg/100 g)以及动物内脏和畜肉制品(含量较低)^[8,14]。本研究纳入的GDM孕妇主要为消费水平较高的城市常住人口, 从饮食记录中得知其蛋、奶、鱼及动物肝脏的消费频率高, 注重饮食结构均衡, 这或许是本文纳入GDM孕中晚期孕妇维生素D缺乏率较以往研究低的原因之一。

维生素D₂是来自于人工合成制剂或某些植物性食物的外源性维生素D。研究显示, 人群血清25-OH VitD₂的检出率不足5%^[5], 而本研究中血清25-OH VitD₂的检出率为19.4%, 远高于一般人群。某些膳食补充剂所含维生素D为维生素D₂, 可能是本研究中维生素D₂高检出率的一个原因。有4例服用的制剂中含有维生素D₂, 且这4例孕妇均有血清25-OH VitD₂检出, 而在其他检出维生素D₂的孕妇中并未服用含维生素D₂的制剂, 故推断服用含有维生素D₂的膳食补充剂是导致孕妇群体维生素D₂高检出率的原因之一, 却不是唯一原因。

维生素D₂是植物来源的维生素D, 也可人工添加在食物中。以往文献认为人体内维生素D₂的植物来源主要为食用菌^[15]。在本研究观察对象的饮食记录

中难见食用菌的记录,说明这类食物的消费频率及消费量都较少,应不是导致维生素D₂高检出率的主要原因。从食物链传递、富集的角度分析,以强化维生素D₂的饲料喂养的禽类以及其所产蛋类可能是人体维生素D₂的主要来源。在我国蛋鸡喂养的营养标准中载明,成年产蛋鸡日消费100~115 g饲料,饲料强化维生素D的剂量为1600 IU/kg,肉鸡饲料强化剂量为400~1000 IU/kg,且强化所用的维生素D兼有维生素D₂与维生素D₃,故推测较高的蛋类消费频率可能是本研究维生素D₂高检出率的原因之一。另据不完全了解,中国液态奶生产中强化维生素D的种类主要为维生素D₃,故奶制品消费应不会造成维生素D₂检出率升高。

综上所述,本研究纳入的GDM孕妇孕中晚期维生素D缺乏率仅为20.4%,维生素D营养状况优于以往报道。秋冬季节是北京地区维生素D缺乏高发季节,应提高GDM孕妇维生素D的外源摄入水平。这一群体体内维生素D₂检出率较高,我们推测可能与摄取禽蛋类食物或含维生素D₂膳食补充剂有关,这一推论尚待食物样本实测结果的支持。

参 考 文 献

- [1] 黄文卿,张巍,范玲.维生素D缺乏与妊娠期糖尿病发生的关系[J].中华妇产科杂志,2012,4:731-733.
- [2] 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[J].中国妇产科临床杂志,2012,13:263-266.
- [3] Wang O, Nie M, Hu YY, et al. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women [J]. Biomed Environ Sci, 2012, 25: 399-406.
- [4] 吴光驰.我国人群维生素D营养状况[G].妇幼与青少

年营养进展学术研讨会及《中国孕妇、乳母和0~6岁儿童膳食指南》宣传推广会论文集,2009.重庆:中国营养学会妇幼营养分会.

- [5] Yu SL, Fang H, Han J, et al. The high prevalence of hypovitaminosis D in China: a multicenter vitamin D status survey [J]. Medicine, 2015, 94: e585.
- [6] 周建烈,杨宗麟.维生素D补充与药物选择[J].上海医药,2011,32:472-474.
- [7] Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review [J]. Health Technol Assess, 2014, 18: 1-190.
- [8] 中国营养学会.中国居民膳食营养素参考摄入量2013版[M].北京:科学出版社,2014:327-334.
- [9] 聂敏,王鸥,张葵,等.妊娠中晚期25-羟维生素D状况初步研究[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2009,2:83-87.
- [10] 周建烈,陈悦,余琛,等.血清25(OH)D测定的液相色谱质谱法[J].中华临床营养杂志,2011,19:339-342.
- [11] Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS.威廉姆斯内分泌学[M].向红丁,李乃适,丁宁,等.北京:人民军医出版社,2011:1188-1189.
- [12] 谢而付,蒋理,陈丹,等.冬季妊娠中期孕妇25-羟维生素D的营养状况[J].中华临床营养杂志,2011,19:236-238.
- [13] 谢而付,蒋理,徐建,等.南京地区孕妇冬季与夏季血清25-羟维生素D水平的差异[J].中华围产医学杂志,2013,16:100-101.
- [14] Jette J, Pia K. Stability of vitamin D in foodstuffs during cooking [J]. Food Chem, 2014, 148: 170-175.
- [15] Mehrotra A, Calvo MS, Beelman RB, et al. Bioavailability of vitamin D₂ from enriched mushrooms in prediabetic adults: a randomized controlled trial [J]. Eur J Clin Nutri, 2014, 68: 1154-1160.

(收稿日期:2015-10-22)