

· 论 著 ·

孕中期骨钙素水平与妊娠期糖尿病的关系研究

牛晓虎[#] 冯佩^{*#}

昆山市妇幼保健所, 江苏 昆山 215300

中图分类号: R714.256 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018)12-1582-04

摘要: 目的 探究孕中期骨钙素水平与妊娠期糖尿病的关系, 为妊娠期糖尿病的预防和治疗提供相应的对策与措施。方法 本研究根据孕 24~28 周的 75 g 葡萄糖耐量试验结果选取病例组(妊娠期糖尿病组, gestational diabetes mellitus, GDM) 和对照组(血糖正常组), 收集研究对象的基础信息、孕 24~28 周产检的相关信息及血液标本, 并进行血清骨钙素的检测。采用趋势性卡方检验分析不同骨钙素水平下 GDM 发生率的变化趋势, 并采用多重线性回归分析骨钙素水平与妊娠期糖尿病的关系。结果 妊娠期糖尿病组的骨钙素水平高于血糖正常组, 进一步的分析发现, 随着骨钙素水平的升高, GDM 的发生风险逐步提高(趋势性卡方检验 $P < 0.001$)。多重线性回归分析表明, 调整了年龄、孕早期体质质量指数(bone mass index, BMI)、舒张压后, 骨钙素每提升一个单位, GDM 的发生风险增加 0.29 倍, OR 值和 95% CI 值分别为 1.29 和 1.12~1.48, P 值为 0.000。结论 孕中期骨钙素水平与妊娠期糖尿病发生呈正相关关系, 可增加妊娠期糖尿病的发生风险。

关键词: 骨钙素; 妊娠期糖尿病

The study on the relationship between osteocalcin level and gestational diabetes mellitus

NIU Xiaohu[#], FENG Pei^{*#}

Kunshan Institution of Maternal and Child Health, Kunshan 215300, China

[#]: Co-first author^{*} Corresponding author: FENG Pei, Email: 594399578@qq.com

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between osteocalcin level and gestational diabetes mellitus, and to provide corresponding countermeasures for the prevention and treatment of gestational diabetes. **Methods** The case group and the control group were selected according to the result of 75 g glucose tolerance test. Basic information, information of prenatal examination and blood sample at 24~28 weeks of gestation were gathered. Serum osteocalcin levels were measured. The trend chi-square test was used to analyze the differences in the incidence of GDM among different osteocalcin levels. Multiple linear regression was used to analyze the relationship between osteocalcin level and gestational diabetes mellitus. **Results** Osteocalcin levels in the gestational diabetes group were higher than that in the control group. Further analysis found that the risk of GDM increased along with the increase of osteocalcin level ($P < 0.001$). Multiple linear regression found that after adjusting for age, BMI in the early pregnancy and DBP, the risk of GDM increased by 0.29-fold with 1 unit increase in osteocalcin level (OR 1.29, 95% CI 1.12~1.48, P value 0.000). **Conclusion** There was a positive correlation between osteocalcin levels at mid-trimester and gestational diabetes. Higher osteocalcin level could increase the risk of gestational diabetes.

Key words: osteocalcin; gestational diabetes

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期间首次发生的糖代谢异常, 一般多发生于妊娠期 24~28 周, 与妇女在妊娠期间摄食量增加及胎盘激素对胰岛素的中和作用有关^[1]。

我国 GDM 的发病率为 1%~5%, 近年有明显增高的趋势。GDM 患者糖代谢多数于产后恢复正常, 但将来患 2 型糖尿病的概率增加^[2]。GDM 是特殊的糖尿病患者, 血糖控制水平不仅关系孕妇自身的健康问题, 而且直接关系到胎儿的患病率和病死率。骨钙素是骨转换和骨形成的重要标志物^[3]。骨钙素根据其羧化程度可分为羧化完全的骨钙素和羧化不完全的骨钙素, 羧化完全的骨钙素可以通过诱导

基金项目: 苏州市“科教兴卫”青年科技项目(kjxw2014051)

[#]: 冯佩和牛晓虎对本文的贡献相同, 并列第一作者^{*} 通信作者: 冯佩, Email: 594399578@qq.com

脂联素在脂肪细胞的表达提高胰岛素的敏感性,羧化不完全的骨钙素是指含有未羧化谷氨酸残基的骨钙素,可以促进胰岛 β 细胞增殖与胰岛素分泌来维持血糖稳态^[4]。本研究采用 1:1 匹配的病例对照研究,根据孕妇孕 24 ~ 28 周左右的 75 g 葡萄糖糖耐量试验的结果,选择妊娠期糖尿病患者和血糖正常的对照组,分析血清骨钙素水平对妊娠期糖尿病的影响。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

妊娠糖尿病的诊断采用《妇产科学》第八版(谢幸,苟文丽主编)^[2]75 g 葡萄糖耐量试验标准:空腹及服糖后 1、2 h 的血糖值分别为 5.1 mmol/L、10 mmol/L、8.5 mmol/L。任何一点血糖值达到或超过上述标准即诊断为妊娠期糖尿病,共搜集研究对象 89 例。按照年龄(± 2 岁)、孕周(± 2 岁)进行 1:1 匹配后,选择 89 例血糖正常的孕妇作为本研究的对照组。满足以下任意一条的调查对象均被排除:①怀孕前有糖尿病;②初次产检时血糖偏高;③高血压(包括妊娠期高血压);④甲状腺疾病;⑤双胞胎妊娠;⑥肝病;⑦肾病;⑧服用影响血糖、骨质代谢药物的;⑨年龄 ≥ 35 周岁;⑩孕早期空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L。

1.2 研究方法

①收集研究对象孕 24 ~ 28 周 75 g 葡萄糖耐量试验时的年龄、孕周、体重、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、钙剂服用量、奶制品饮用量、户外活动时间信息,抽取血液标本进行血清骨钙素的检测。由于血清中的骨钙素具有多样性,约 1/3 为完整骨钙素

(即全段骨钙素),1/3 为骨钙素 N 端中分子(N-MID)片段,1/3 为氨基酸短肽,全段骨钙素自身稳定性较差,标本存放温度和时间会影响实验结果,血清骨钙素 N-MID 片段,灵敏度高,稳定性强,能很好地反映骨转换的变化^[5],因此本研究通过电化学发光法测量血清骨钙素 N-MID 片段,单位为 ng/mL。同时用超声骨密度仪(以色列 Myriad 公司生产的 sunlight Omnisense 7000TM 型)测定其左侧桡骨远端 SOS 值,单位表达为 m/s,每个研究对象测量 3 次,取其平均值。②回顾性的收集研究对象孕早期身高、体重、糖化血红蛋白等基础资料。

1.3 数据录入

采用双录入并核查的方式进行。

1.4 统计分析

使用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,所有分析均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。连续性变量正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料的用例数(构成比)表示,两组间比较采用卡方检验,率的变化采用卡方趋势检验。采用多重线性回归分析骨钙素水平对妊娠期糖尿病的影响^[6]。

2 结果

2.1 GDM 组和血糖正常组的比较

本次研究共纳入研究对象 178 例,GDM 组和血糖正常组分别 89 例。GDM 组的骨钙素水平、年龄、孕早期 BMI、DBP 均大于血糖正常组($P < 0.05$),而两组在孕周、孕早期糖化血红蛋白、SBP、孕前增重、钙剂服用量、奶制品饮用量、户外活动时间、SOS 值等方面的差异没有统计学意义(P 均大于 0.05)。见表 1。

表 1 GDM 组和血糖正常组的比较

Table 1 Comparisons between GDM group and control group

变量	血糖正常组($n=89$)	GDM 组($n=89$)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁	27.16 $\pm$ 3.06	28.31 $\pm$ 3.42	-2.38	0.018
孕周/周	24.85 $\pm$ 0.97	25.08 $\pm$ 1.25	-1.34	0.183
孕早期 BMI/(kg/m ²)	20.70 $\pm$ 2.48	22.42 $\pm$ 3.72	-3.62	0.000
孕早期糖化血红蛋白/%	5.10 $\pm$ 0.38	5.10 $\pm$ 0.74	0.07	0.948
SBP/mmHg	114.48 $\pm$ 11.10	116.22 $\pm$ 11.32	-1.04	0.301
DBP/mmHg	64.68 $\pm$ 6.77	69.96 $\pm$ 8.13	-4.69	0.000
孕前增重/kg	7.39 $\pm$ 3.26	7.45 $\pm$ 3.46	-0.12	0.903
钙剂服用量/mg	148.30 $\pm$ 224.05	167.42 $\pm$ 226.52	-0.57	0.573
奶制品饮用量/mL	221.98 $\pm$ 151.19	228.31 $\pm$ 135.22	-0.29	0.772
户外活动时间/min	42.87 $\pm$ 27.89	45.42 $\pm$ 29.41	-0.59	0.553
骨钙素/(ng/mL)	9.64 $\pm$ 1.90	11.98 $\pm$ 4.49	-4.53	0.000
骨密度 SOS 值/(m/s)	4020.03 $\pm$ 142.5	4007.89 $\pm$ 125.36	0.59	0.556

注: BMI, body mass index, 体质质量指数。

2.2 不同骨钙素水平 GDM 发生率的比较

按照骨钙素水平的四分位由低到高划分为 4 个等级,分析不同水平下 GDM 的发生率,结果发现,骨钙素水平第 4 分位的研究对象均发生了 GDM,且

进一步的趋势检验表明,随着骨钙素水平的升高,GDM 的发生风险逐步提高,趋势性检验 P 值为 0.000。见表 2。

表 2 不同骨钙素水平 GDM 发生率的比较

Table 2 Comparison of GDM incidence rate at different osteocalcin levels

骨钙素/(ng/mL)	血糖正常组		GDM 组		χ^2 值	P 值
	例数	百分比/%	例数	百分比/%		
<9	37	58.73	26	41.27	41.39	0.000
9~10	18	58.06	13	41.97		
10~12	34	66.67	17	33.33		
≥12	0	0.00	33	100.00		
P 值						0.000

2.3 骨钙素水平对 GDM 影响的多重线性回归

为进一步分析骨钙素水平对 GDM 的影响,笔者拟合了多重线性回归模型,将单因素分析有意义的年龄、孕早期 BMI、舒张压纳入了模型,分析结果

发现,骨钙素水平每增加一个单位,GDM 的发生风险增加 0.29 倍,OR 值和 95% CI 值分别为 1.29 和 1.12~1.48, P 值为 0.000。见表 3。

表 3 骨钙素水平对 GDM 影响的多重线性回归

Table 3 Multiple regression analysis on the association between osteocalcin and GDM

变量	β 值	标准误差	t 值	OR 值	OR 值的 95% 置信区间		P 值
					下限	上限	
骨钙素	0.25	0.07	12.16	1.29	1.12	1.48	0.000
年龄	0.18	0.06	9.7	1.19	1.07	1.33	0.002
孕早期 BMI	0.10	0.06	2.91	1.10	0.99	1.24	0.088
舒张压	0.08	0.03	9.39	1.08	1.03	1.14	0.002

3 讨论

本次研究发现 GDM 组骨钙素水平高于血糖正常组,进一步按照骨钙素水平的四分位由低到高划分为 4 个等级,分析不同水平下 GDM 的发生率,卡方趋势检验表明,随着骨钙素水平的升高,GDM 的发生风险逐步提高,多重线性回归分析也表明骨钙素每提升一个单位,GDM 的发生风险增加 0.29 倍。Srichomkwun^[7]等研究发现骨钙素与胰岛素分泌和胰岛素抵抗相关。2010 年 Winhofer^[4]、2014 年 Tabatabaei^[8]和李丹^[9]的研究均发现,妊娠期糖尿病人群骨钙素水平平均高于正常妊娠人群,与本研究结果一致。Ioannis 等^[10]研究发现在 GDM 发生之前,GDM 组 11~14 周的骨钙素水平高于血糖正常组,并且发现孕早期的骨钙素水平能较好的预测 GDM 的发生,这也提醒我们可以去寻找骨钙素水平与妊娠期糖尿病的因果关联。

3.1 骨钙素水平与妊娠期糖尿病关系的机制探讨

多项动物及细胞学实验已证实骨钙素具有促进

胰岛 β 细胞增殖、增加胰岛素的表达和分泌、增强胰岛素敏感性、增强脂联素表达及调节脂肪含量等作用^[11-12]。2007 年 Lee^[11]等研究显示成骨细胞可通过骨钙素来调节体内的物质代谢。他们研究发现骨钙素基因敲除小鼠其表现为胰岛素分泌降低, β 细胞增殖减少,胰岛素敏感性下降、血清脂联素水平降低、表达减少,能量消耗减少。2008 年 Ferron 等^[12]的实验证实,重组骨钙素可以改善小鼠的葡萄糖耐受性、增加胰岛素分泌、降低体重、降低血清甘油三酯水平。孕妇的 GDM,可以看做是 2 型糖尿病的早期阶段,其骨钙素水平增高,是为了应对更高的胰岛素需求,这被认为是早期增加胰岛素分泌的代偿机制,但受限于胰岛 β 细胞的缺乏,胰岛素不能有效地分泌,因此表现出骨钙素水平的升高,血糖升高。Saucedo^[13]等在孕 30 周、产后 6 周分别检测了骨钙素水平,结果发现在孕期骨钙素水平与妊娠期糖尿病无关联,但产后发生糖尿病的人群其骨钙素水平较血糖正常的人群低,这也提醒我们骨钙素与妊娠期糖尿病和骨钙素和糖尿病关联的机制或许存

在差异,需要更多的基础研究去证实。

3.2 孕妇骨密度水平与妊娠期糖尿病的关系

有证据表明骨钙素水平的升高伴随着骨吸收标志物的升高^[14-15],这会促进 GDM 发生,并进一步诱发骨质丢失。本次研究发现,GDM 组的骨密度是 (4007.89 ± 125.36) m/s,血糖正常组的 (4020.03 ± 142.5) m/s,可能由于 GDM 组孕妇的血糖受损程度较 2 型糖尿病轻,因此仅表现出 GDM 组骨密度 SOS 值比对照组稍低,但两组间的差异没有统计学意义。

3.3 下一步研究方向

由于维生素 D 水平与胰岛素抵抗负相关^[16],维生素 D 水平的不足与缺乏会导致孕妇骨代谢的改变^[17],从而影响骨钙素水平,而本研究由于条件限制没有测量维生素 D 的水平,可能会对结果有一定的影响,因此需要进一步的验证。

【 参 考 文 献 】

- [1] 祁从辉,孟祥翠,李进. 糖化血红蛋白检测在筛查妊娠糖尿病中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(18): 2154-2155.
- [2] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:75.
- [3] Wang J, Xing X. Effect of osteocalcin on metabolism of glucose and lipid[J]. International Journal of Pathology & Clinical Medicine, 2011, 31(1): 78-80.
- [4] Winhofer Y, Handisurya A, Tura A, et al. Osteocalcin is related to enhanced insulin secretion in gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1): 139-143.
- [5] 甘洁民,张月丽,施泓等. 血清骨钙素 N 端中分子片段的测定及临床应用[J]. 上海医学检验杂志, 2003, 18(4): 216-218.
- [6] 高歌,郭秀花,黄水平. 现代实用卫生统计学[M]. 苏州:苏州大学出版社, 2010:318.
- [7] Srichomkwun P, Hounngam N, Pasatrat S, et al. Undercarboxylated osteocalcin is associated with insulin resistance, but not adiponectin, during pregnancy [J]. Endocrine, 2016, 53(1): 129-135.
- [8] Tabatabaei N, Giguère Y, Forest JC, et al. Osteocalcin is Higher Across Pregnancy in Caucasian Women with Gestational Diabetes Mellitus[J]. Canadian Journal of Diabetes, 2014, 38(5): 307-313.
- [9] 李丹,田路,刘春雷,等. 妊娠期糖尿病患者骨钙素和 β -胶原特殊序列水平分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(1): 10-11.
- [10] Ioannis P, Makarios E, Dimitra K, et al. Maternal serum osteocalcin at 11-14 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus[J]. European Journal of Clinical Investigation, 2015, 45(10): 1025-1031.
- [11] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton[J]. Cell, 2007, 130(3): 456-469.
- [12] Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, et al. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mic[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(13): 5266-5270.
- [13] Saucedo R, Rico G, Vega G, et al. Osteocalcin, undercarboxylated osteocalcin and osteopontin are not associated with gestational diabetes mellitus but are inversely associated with leptin in non-diabetic women[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2015, 38(5): 519-526.
- [14] Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Mirzaei K, et al. Osteocalcin and cross laps status among women with gestational diabetes mellitus during pregnancy[J]. Iranian Journal of Diabetes & Lipid Disorders, 2010, 9:1-7.
- [15] Winhofer Y, Kiefer FW, Handisurya A, et al. CTX (Crosslaps) Rather than Osteopontin Is Associated with Disturbed Glucose Metabolism in Gestational Diabetes [J]. Plos One, 2012, 7: e40947.
- [16] Esteghamati A, Aryan Z, Nakhjavani M. Vitamin D Deficiency is Associated with Insulin Resistance in Nondiabetics and Reduced Insulin Production in Type 2 Diabetics[J]. Hormone & Metabolic Research, 2015, 47(4): 273-279.
- [17] Andrea OO, Euclides A, Marta DC, et al. Regulation of Calcitriol Biosynthesis and Activity: Focus on Gestational Vitamin D Deficiency and Adverse Pregnancy Outcomes[J]. Nutrients, 2015, 7(1): 443-480.

(收稿日期: 2018-01-10;修回日期: 2018-04-10)