

孕 16~20 周骨钙素水平对妊娠期糖尿病影响的巢氏病例对照研究

冯佩¹, 牛晓虎¹, 许钺²

1. 昆山市妇幼保健所, 江苏 昆山 215300; 2. 苏州大学医学部公共卫生学院, 江苏 苏州 215123

摘要: **目的** 探究孕 16~20 周骨钙素水平对妊娠期糖尿病的影响, 为妊娠期糖尿病的预防提供相应的对策与措施。**方法** 本研究采用巢氏病例对照研究, 通过孕 24 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)和对照组(血糖正常组), 回顾性的收集研究对象的基础信息及孕 16~20 周的血液标本, 并进行血清骨钙素的检测。采用非条件 logistic 回归分析孕 16~20 周骨钙素水平对妊娠期糖尿病的影响。**结果** 妊娠期糖尿病组的 16~20 周骨钙素水平高于血糖正常组, 进一步分析发现, 调整了年龄、孕早期体质指数、舒张压等变量后, 骨钙素水平第 3、4 分位(8~9 ng/ml, ≥ 9 ng/ml)均增加妊娠期糖尿病的发生风险, $OR(95\%CI)$ 分别为 3.13(1.20~8.14), 4.01(1.42~11.32), 且随着骨钙素水平的升高, 妊娠期糖尿病发生的危险性逐渐升高($\chi^2_{趋势} = 8.99, P = 0.003$)。**结论** 孕 16~20 周骨钙素水平的升高可增加妊娠期糖尿病发生风险。

关键词: 骨钙素; 妊娠期糖尿病; 巢氏病例对照研究

中图分类号: R714.256 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2019)02-0160-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.02.009

Influence of maternal serum osteocalcin levels at 16-20 weeks of gestation on gestational diabetes mellitus: a nested case-control study

FENG Pei¹, NIU Xiao-hu¹, XU Tan²

1. Kunshan Maternal and Child Health Care Institute, Kunshan, Jiangsu 215300, China

2. School of Public Health of Medical College, Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215123, China

Corresponding author: XU Tan, E-mail: xutan@suda.edu.cn

Abstract: **Objective** To explore the impact of maternal serum osteocalcin levels at 16-20 weeks of gestation on gestational diabetes mellitus (GDM), and to provide corresponding countermeasures for prevention of GDM. **Methods** A nested case-control study was conducted in pregnant women undergoing 75g glucose tolerance test at 16-20 gestational weeks, and then all the subjects were divided into the GDM group and the normal control group according to the test results. All the subjects' general information and blood specimens at 16-20 gestational weeks were retrospectively collected, and then maternal serum osteocalcin levels were determined. Unconditioned logistic regression analysis was used to analyze the impact of maternal serum osteocalcin levels at 16-20 gestational weeks on gestational diabetes. **Results** Maternal serum osteocalcin levels at 16-20 gestational weeks were higher in the GDM group than in the normal control group. Further analysis revealed that after adjusting for age, early pregnancy body mass index (BMI), diastolic blood pressure and other variables, the osteocalcin levels in the third (8-9 ng/ml) and fourth quartiles (≥ 9 ng/ml) could increase the risk of occurrence of GDM, and $OR(95\%CI)$ were 3.13 (1.20-8.14) and 4.01 (1.42-11.32) respectively. The higher the maternal serum osteocalcin level, the higher the risk for developing GDM ($\chi^2_{tendency} = 8.99, P = 0.003$). **Conclusions** The increment of maternal serum osteocalcin levels at 16-20 gestational weeks can increase the risk for developing GDM.

Key words: osteocalcin; gestational diabetes mellitus; nested case-control study

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, 在世界范围内其发病率为 1%~20%^[1]。且随着人民生活方式的改变, 妊娠期糖尿病的发病率逐年增高^[2]。妊娠期糖尿

基金项目: 苏州市“科教兴卫”青年科技项目(KJXW2014051)

作者简介: 冯佩(1987-), 女, 硕士研究生, 主管医师, 研究方向: 群体保健; 牛晓虎(1986-), 男, 硕士研究生, 主管医师, 研究方向: 妇幼保健。冯佩, 牛晓虎对本文有相同的贡献, 并列为第一作者。

通信作者: 许钺, E-mail: xutan@suda.edu.cn。

病属高危妊娠, 对母儿均有较大的危害^[3]。研究表明妊娠期糖尿病孕妇剖宫产发生率、产后出血发生率均高于正常孕妇, 妊娠期糖尿病孕妇致巨大儿、低体重儿、早产、新生儿窒息、新生儿低血糖、新生儿肺炎、新生儿缺血缺氧性脑病的发生率也明显高于正常孕妇, 严重影响母婴健康^[4]。同时妊娠期糖尿病孕妇其产后出现 2 型糖尿病的风险也较高^[5]。骨钙素可以维持骨的正常矿化速率, 抑制异常的羟磷灰石结晶的形成, 抑制生长软骨矿化的速度, 具有调节骨代谢、维持正常

骨质状况的作用^[6],是反映骨活性的重要指标。动物及细胞学实验^[7]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。

目前的研究认为 2 型糖尿病患者血液循环中骨钙素水平与健康人相比明显降低^[8-9]。而骨钙素与妊娠期糖尿病的研究较少,且结论不统一^[10-12]。为此,本研究采用 1:1 匹配的巢式病例对照研究,根据孕妇孕 24 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,回顾性的收集孕 16~20 周(发病前)留存的血清标本进行血清骨钙素水平的测定,目的在于分析血清骨钙素水平与妊娠期糖尿病的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2016 年 1-12 月在昆山市妇幼保健所围产保健门诊选取研究对象,妊娠期糖尿病的诊断采用《妇产科学》第八版(谢幸,苟文丽主编)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、10、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,共收集研究对象 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孕早期空腹血糖≥5.1 mmol/L;③高血压(包括妊娠期高血压);④甲状腺疾病;⑤双胎妊娠;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。

1.2 研究方法 (1)收集研究对象孕 24 周 75 g 葡萄糖耐量试验时的年龄、孕周、体重、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、钙片服用量、奶制品饮用量、户外活动时间信息,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超声传导速度(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,同时调取唐氏筛查时(孕 16~20 周)留存的血液标本(-80℃超低温保存)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^[11],因此本研究通过电化学发光法测量血清

骨钙素 N-MID 片段。

1.3 统计分析 数据录入采用双录入并核查的方式进行。使用 SPSS 18.0 软件进行统计分析,所有分析均为双侧检验, $P<0.05$ 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;计数资料用例数(构成比)表示,两组间比较采用卡方检验。采用非条件 logistic 回归分析孕 16~20 周骨钙素水平对妊娠期糖尿病的影响。

2 结果

2.1 GDM 组和血糖正常组基线特征的比较 本次研究共纳入研究对象 178 例,GDM 组和血糖正常组各 89 例。GDM 组的 16~20 周的骨钙素水平、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、目前增重、钙片服用量、奶制品饮用量、户外活动时间、骨密度 SOS 值等方面差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表 1 GDM 组和血糖正常组基线特征比较($\bar{x}\pm s$)

变量	血糖正常组	GDM 组	t 值	P 值
年龄(岁)	27.16±3.06	28.31±3.42	-2.38	0.018
孕周(周)	24.85±0.97	25.08±1.25	-1.34	0.183
孕早期 BMI(kg/m ²)	20.70±2.48	22.42±3.72	-3.62	<0.001
孕早期糖化血红蛋白(%)	5.10±0.38	5.10±0.74	0.07	0.948
SBP(mmHg)	114.48±11.10	116.22±11.32	-1.04	0.301
DBP(mmHg)	64.68±6.77	69.96±8.13	-4.69	<0.001
目前增重(kg)	7.39±3.26	7.45±3.46	-0.12	0.903
钙片服用量(ml)	148.30±224.05	167.42±226.52	-0.57	0.573
奶制品饮用量(ml)	221.98±151.19	228.31±135.22	-0.29	0.772
户外活动时间(分)	42.87±27.89	45.42±29.41	-0.59	0.553
16~20 周骨钙素(ng/ml)	7.60±1.55	8.94±2.59	-4.17	<0.001
骨密度 SOS 值(m/s)	4 020.03±142.5	4 007.89±125.36	0.59	0.556

注: BMI; 体质指数。

表 2 16~20 周骨钙素水平对 GDM 影响的非条件 logistic 回归

骨钙素 (ng/ml)	GDM (%)	单因素		调整后	
		OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
<7	21(33.87)	1.00(ref)		1.00(ref)	
7~	18(43.90)	1.53(0.68~3.44)	0.305	1.02(0.41~2.50)	0.969
8~	21(58.33)	2.73(1.17~6.37)	0.020	3.13(1.20~8.14)	0.020
≥9	24(70.59)	4.69(1.89~11.59)	0.001	4.01(1.42~11.32)	0.009
趋势性检验 P 值			<0.001		0.003

注:调整了年龄、孕早期 BMI、DBP 等变量。

2.2 16~20 周骨钙素水平对 GDM 影响的非条件 logistic 回归 按照 16~20 周骨钙素水平的四分位由低到高划分为 4 个等级作为自变量,以最低分位水平作为参照,年龄、孕早期 BMI、DBP 分别以连续型变量为自变量,以血糖正常组和 GDM 组为应变变量纳入模型,血糖正常组为参照,进行非条件 logistic 回归分析,结果发现:调整了年龄、孕早期 BMI、DBP 等变量后,骨钙素水平第 3、4 分位(8~9 ng/ml, ≥9 ng/ml)均增加了 GDM 的发生风险,OR(95%CI)分别为 3.13(1.20~

8.14), 4.01 (1.42 ~ 11.32), 且随着骨钙素水平的升高, GDM 发生的危险性逐渐升高 ($\chi^2_{趋势} = 8.99, P = 0.003$)。见表 2。

3 讨论

本次研究发现, 妊娠期糖尿病组骨钙素水平高于血糖正常组, 非条件 logistic 回归分析发现, 随着骨钙素水平的升高, GDM 的发生风险呈现上升的趋势。2010 年 Winhofer 等^[10]的研究认为, 妊娠期 GDM 人群骨钙素水平高于糖耐量正常妊娠妇女 [(15.6 ± 6.4) ng/ml vs. (12.6 ± 4.0) ng/ml, $P < 0.015$]。2014 年 Tabatabaei 等^[11]在高加索妊娠期妇女中发现, 整个孕期妊娠期糖尿病人群骨钙素水平均高于正常妊娠人群。Papastefanou 等^[14]研究发现 GDM 组其 11 ~ 14 周的骨钙素水平高于正常组, 且进一步的分析发现孕早期的骨钙素水平能较好的预测 GDM 的发生, 与本研究结果较为一致。2007 年 Lee 等^[15]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^[16]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 等^[17]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, 这也提醒骨钙素与妊娠期糖尿病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。

近期的证据表明高的骨钙素水平伴随着骨吸收标志物的升高^[18], 提示糖耐量受损的孕妇体内的骨转换率高于对照组, 骨转换率升高对糖代谢产生的影响尚未明确, 有研究表明大鼠的骨钙素可以直接刺激胰岛 β 细胞增殖和释放胰岛素, 而胰岛素也可以通过胰岛素样生长因子-1 刺激骨基质的合成代谢。因此, GDM 患者血清骨钙素水平的升高, 不仅仅意味着 GDM 患者骨转换水平高于一般孕妇, 更可能是骨钙素与患者体内胰岛素抵抗状态互相作用的结果。一项纵向的研究表明 GDM 孕妇跟骨骨密度流失较多^[19], 本研究可能受限于样本量较小, 因此 GDM 组的骨密度 SOS 值

比对照组稍低, 但两组间差异无统计学意义。

由于维生素 D 水平可以促进钙的吸收, 增强骨密度, 影响骨钙素的水平, 同时可能通过改变患者的胰岛素抵抗状况而影响糖尿病的发生^[20]。本研究由于条件限制没有测量 25(OH)D 或者 1,25-(OH)₂-VD₃ 的水平, 可能会对结果有一定的影响, 因此需要更大的样本量去验证。

参考文献

- [1] Thompson D, Berger H, Feig D, et al. Diabetes and pregnancy [J]. Can J Diabetes, 2013, 37(5):S168-S183.
- [2] 许佳章, 张红敏, 于微, 等. 深圳地区初产妇产妇妊娠期糖尿病发病现状及危险因素分析 [J]. 中国热带医学, 2017, 17(12):1214-1217.
- [3] 杨桂莲, 刘建建, 龚灿辉. 妊娠期糖尿病饮食治疗依从性对妊娠结局的影响 [J]. 实用预防医学, 2012, 19(8):1210-1212.
- [4] 刘居莉, 杨焕礼. 妊娠期糖代谢监测预防妊娠相关并发症、胎儿不良结局价值分析 [J]. 实用预防医学, 2017, 24(6):723-725.
- [5] Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of T2DM: a systematic review [J]. Diabetes Care, 2002, 25(10):1862-1868.
- [6] Cloos PA, Christgau S. Characterization of aged osteocalcin fragments derived from bone resorption [J]. Clin Lab, 2004, 50(9-10):585-598.
- [7] 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 mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(13):5266-5270.
- [8] 丁焕发, 荣海钦, 季虹, 等. 2 型糖尿病患者血清骨钙素水平的变化及影响因素 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(7):471-473.
- [9] Motyl KJ, McCabe LR, Schwartz AV. Bone and glucose metabolism: a two-way street [J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 503(1):2-10.
- [10] 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.
- [11] Tabatabaei N, Giguère Y, Forest JC, et al. Osteocalcin is higher across pregnancy in Caucasian women with gestational diabetes mellitus [J]. Can J Diabetes, 2014, 38(5):307-313.
- [12] 刘华平, 张燕荷, 杨琳, 等. 妊娠期糖尿病妇女胫骨超声速率与骨代谢指标的相关性分析 [J]. 解放军医学院学报, 2002, 23(1):28-30.
- [13] 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]. 检验医学, 2003, 18(4):216-218.
- [14] Papastefanou I, Eleftheriades M, Kappou D, et al. Maternal serum osteocalcin at 11-14 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus [J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(10):1025-1031.
- [15] Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton [J]. Cell, 2007, 130(3):456-469.
- [16] 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 mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(13):5266-5270.
- [17] Saucedo R, Rico G, Vega G, et al. Osteocalcin, under-carboxylated osteocalcin and osteopontin are not associated with gestational diabetes mellitus but are inversely associated with leptin in non-diabetic women. [J]. J Endocrinol Invest, 2015, 38(5):519-526.
- [18] 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(7):e40947.
- [19] To WWK, Wong MWN. Bone mineral density changes in gestational diabetic pregnancies - a longitudinal study using quantitative ultrasound measurements of the os calcis [J]. Gynecol Endocrinol, 2008, 24(9):519-525.
- [20] 张言博, 龙品品, 张露, 等. 维生素 D 治疗妊娠期糖尿病的系统综述 [J]. 现代预防医学, 2016, 43(14):2571-2576.

收稿日期: 2018-03-20