

妊娠期糖尿病孕妇不同血糖指标异常与 甲状腺功能变化的关系

陈爱月¹, 李 婕¹, 李珠玉², 张 琴¹, 李 理¹, 何善阳¹, 游泽山², 刘立群¹
(中山大学1. 附属第一医院东院, 广东 广州 510735; 2. 附属第一医院, 广东 广州 510120)

摘 要:【目的】探讨妊娠期糖尿病(GDM)孕妇不同血糖指标异常与甲状腺功能变化的关系。【方法】选择2014年1月至2015年12月在中山大学附属第一医院东院规律产检并分娩妊娠期糖尿病孕妇212例,所有孕妇在孕24-28周均直接行75 g OGTT。将仅一项血糖异常为GDM I (116例),两项血糖异常为GDM II (61例),三项血糖异常为GDM III (35例)。以同期在本院规律产检并分娩的1868例无内科合并症、产科并发症和甲状腺疾病高危因素的孕妇为对照组。所有研究对象均在入院分娩时采集空腹血,分离血清后采用化学发光免疫法检测促甲状腺素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO Ab)水平。比较两组孕妇TSH、FT4、TPO Ab水平。分别采用方差分析、Mann-Whitney U检验、Kruskal-Wallis秩和检验或Fisher精确概率法对数据进行统计学分析。【结果】GDM II组孕妇TSH中位数呈升高趋势($P = 0.012$), FT4中位数呈降低趋势($P = 0.002$)。GDM II组亚临床甲状腺功能减退症患病率高于对照组,差异有统计学意义($P = 0.020$)。GDM III组亚临床甲状腺功能减退症患病率高于对照组,差异有统计学意义($P = 0.013$)。【结论】OGTT血糖异常项目数大于等于两项的GDM孕妇甲状腺功能异常患病率增高,并以亚临床甲减最常见。临床应对此类孕妇进行甲状腺功能全面检测,及时发现治疗甲状腺功能异常,确保孕期安全,改善妊娠结局。

关键词:妊娠期糖尿病;甲状腺功能;孕妇;血糖

中图分类号:R714

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)03-0443-05

Thyroid Function Change in Pregnant Women with Different Types of Gestational Diabetes Mellitus

CHEN Ai-yue¹, LI Jie¹, LI Zhu-yu², ZHANG Qin¹, LI Li¹, HE Shan-yang¹, YOU Ze-shan¹, LIU Li-qun¹
(1. The Eastern Hospital, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510735, China; 2. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the relationship of different types of gestational diabetes mellitus (GDM) and thyroid function. 【Methods】 A Total of 3846 cases, which received prenatal examination, delivered in the Eastern Hospital of the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University and performed a 75 g oral glucose tolerance test (75 g OGTT) at 24-28 gestational weeks, from Jan 1st, 2014 to Dec 31st, 2015, were divided into 2 groups. Normal blood glucose group: the result of OGTT (fasting plasma glucose, 1 hour glucose and 2 hour glucose) was normal; Gestational diabetes mellitus group (GDM group): the result of OGTT was abnormal. GDM group were divided into I, II, and III. GDM I defined as one abnormal blood glucose of result. GDM II: two abnormal blood glucose. GDM III: three abnormal blood glucose. 1868 cases of healthy pregnant women were reselected as the control group. TSH, FT4 and TPO Ab were detected in two groups. Analysis of Variance, Mann-Whitney U test, Kruskal Wallis rank test or Fisher's test was used for statistical analysis. 【Result】 There were statistically significant difference in TSH, FT4 between GDM subgroup and control group ($P = 0.012$, $P = 0.002$). TSH median trend to increase in GDM II, and FT4 median trend to decrease in

收稿日期:2017-01-11

作者简介:陈爱月,硕士研究生,住院医师,研究方向:围产医学,E-mail:chenay86@163.com;刘立群,通信作者,E-mail:liuliquanwo@163.com

GDM II. The Prevalence of hypothyroidism in GDM II and GDM III were higher than those in control group. 【Conclusion】 The GDM group with two or three abnormal blood glucose had a higher incidence thyroid gland dysfunction, especial with subclinical hypothyroidism. We should fully test the thyroid function, treat diabetes as early as possible and improve the pregnancy outcome as we could.

Key words: gestational diabetes mellitus; thyroid function; pregnancy women; blood glucose

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2017, 38(3):443-447]

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠前糖代谢正常,妊娠期才出现的糖尿病。世界各国报道的GDM发生率在1%~14%,我国报道的发生率1%~5%,且近年有明显增加的趋势^[1]。1项全球多中心高血糖与妊娠不良结局(HAPO)的前瞻性研究发现,随着OGTT血糖值的升高,妊娠不良结局明显增加^[2]。育龄妇女是甲状腺疾病的高危人群,孕妇由于下丘脑-垂体-甲状腺处于应激状态,甲状腺素的产生和代谢发生变化。妊娠期甲状腺功能异常可能会对妊娠结局造成不良影响^[3]。妊娠期糖尿病与甲状腺功能异常均为妊娠期内分泌紊乱,两者可能相互作用,共同影响妊娠过程及胎儿发育^[4]。本研究检测了212例妊娠期糖尿病孕妇的甲状腺功能,并根据血糖异常项数进行分组,以同期1 868例正常妊娠晚期孕妇为对照组,探讨GDM孕妇不同血糖指标异常与甲状腺功能异常的关系,现将结果报道如下。

1 材料与方 法

1.1 研究对象

选择2014年1月至2015年12月在中山大学附属第一医院东院规律产检并分娩妊娠期糖尿病孕妇212例,所有孕妇在孕24~28周均直接行75 g OGTT。将仅一项血糖异常孕妇为GDM I(116例),两项血糖异常孕妇为GDM II(61例),三项血糖异常孕妇为GDM III(35例)。212例妊娠期糖尿病孕妇,均予饮食控制,其中201例孕妇血糖控制良好,11例孕妇经胰岛素治疗后血糖控制良好。随机选取在本院规律产检并分娩的无GDM的孕妇1 868例为对照组。两组孕妇妊娠前均无甲状腺疾病及其他慢性病史,无甲状腺疾病家

族史,无地方性甲状腺肿病区生活史,无服用影响甲状腺功能药物史,无其他妊娠合并症。2组孕妇均签署知情同意书。

1.2 研究方法

所有研究对象均在入院分娩时采集空腹血,分离血清后采用化学发光免疫法检测促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH),游离甲状腺素(free thyroxin, FT4),甲状腺过氧化物酶抗体(hyroidperoxidase antibody, TPO Ab)水平。TSH、FT4和TPOAb检测均使用美国西门子 ADVIA Centaur XP。检测按照操作说明书进行。各指标的批内变异均<5%,生产厂家提供的TPOAb参考范围为0~60 kU/L。

1.3 诊断标准

①GDM诊断标准:75 g OGTT的正常界值是空腹及服糖后1、2 h的血糖值分别是5.1 mmol/L, 10.0 mmol/L, 8.5 mmol/L,其中任何一项或一项以上达到或超过以上界值即诊断GDM。孕早期空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或者伴有典型的高血糖或高血糖危象症状且任何血糖 ≥ 11.1 mmol/L诊断为糖尿病合并妊娠,未纳入研究对象^[1]。②甲状腺疾病的诊断标准:TSH的正常值范围0.27~5.76 mU/L, FT4的正常值范围为11.04~20.82 pmol/L, TPOAb>60 kU/L为TPOAb阳性。TSH<0.27 mU/L, FT4>20.82 pmol/L诊断为临床甲状腺功能亢进(甲亢);TSH<0.27 mU/L, FT4水平正常诊断为亚临床甲亢;TSH>5.76, FT4<11.04 pmol/L诊断为临床甲状腺功能低下(甲低);TSH>5.76 mU/L, FT4水平正常诊断为亚临床甲低^[5]。低甲状腺素血症FT4<11.04 pmol/L。

1.4 统计学分析

采用SPSS18.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析

表1 2组孕妇检测甲状腺功能时的一般情况比较

Group	<i>n</i>	Age/years	Gestational week	BMI
GDM	212	28.4±1.7	37.1±1.8	29.0±2.3
GDM I	116	28.1±2.4	37.3±2.6	28.6±1.6
GDM II	61	28.9±1.6	37.1±1.3	29.1±1.1
GDM III	35	29.3±3.1	37.0±2.5	29.5±2.3
Control	1 868	28.3±2.8	37.4±1.5	28.4±1.7
<i>F</i>		0.073	0.069	0.102
<i>P</i>		0.592	0.247	0.089

表2 2组孕妇TSH、FT4和TPOAb水平比较

Group	<i>n</i>	TSH	FT4	TPOAb
GDM I	116	2.04(0.08 ~ 6.89)	16.23(9.87 ~ 24.36)	48.77(5.61 ~ 639.45)
GDM II	61	2.35(1.23 ~ 7.69)	12.11(8.65 ~ 22.11)	53.66(10.1 ~ 799.50)
GDM III	35	2.12(0.79 ~ 8.27)	14.85(9.26 ~ 19.75)	56.44(15.2 ~ 856.33)
Control	1 868	2.06(0.24 ~ 9.13)	16.01(6.77 ~ 32.6)	51.33(3.50 ~ 966.50)
<i>Z</i> ¹⁾		2.512	3.090	0.896
<i>P</i> ¹⁾		0.012	0.002	0.370

1) Compared between GDM II and control.

表3 2组孕妇甲状腺功能异常的患病情况比较

Group	<i>n</i>	Thyroid dysfunction					Total	TPOAb positive
		Hyperthyroidism	Hypothyroidism	Subclinical hyperthyroidism	Subclinical hypothyroidism	Hypothyroxinemia		
GDM I	116	2(1.7)	2(1.7)	2(1.7)	3(2.6)	3(2.6)	12(10.3)	11(9.5)
GDM II	61	2(3.2)	1(1.6)	1(1.6)	6(9.8) ¹⁾	2(3.2)	12(19.7)	6(9.8)
GDM III	35	0	1(2.9)	0	6(17.1) ¹⁾	1(2.9)	8(22.8)	2(5.7)
Control	1 868	31(1.6)	43(2.4)	43(2.3)	67(3.6)	55(3.0)	239(12.2)	148(7.9)

Compared with control, 1) *P* < 0.05

进行比较。不符合正态分布的计量资料,用M(最小值~最大值)表示,组间比较应用Kruskal Wallis *H* 秩和检验,两组间比较应用Mann-Whitney *U* 检验,并根据比较次数校正检验水准($\alpha = 0.05/3 = 0.0166$)。计数资料用率表示,小样本量分类变量应用Fisher精确概率法。 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

GDM组与对照组孕妇的年龄和分娩前检测

甲状腺功能的孕周及BMI比较差异均无统计学意义(表1)。

2.2 GDM组与对照组孕妇甲状腺功能和TPOAb检测结果

GDM组的TSH、FT4和TPOAb与对照组比较,均无统计学差异($P > 0.05$)。应用Kruskal Wallis *H* 检验,GDM II组与对照组TPOAb比较差异没有统计学意义($P > 0.05$),TSH和FT4在GDM II组与对照组间存在统计学差异(P 值分别为0.012、0.002),GDM II组孕妇TSH中位数呈升高趋势,FT4中位数呈降低趋势。GDM I、GDM III组的TSH、FT4和TPOAb与对照组比较,均无统计学差

异($P > 0.05$;表2)。

2.3 GDM组与对照组孕妇甲状腺功能异常的患病情况

GDM组甲状腺功能异常总患病率为15.1%(32/212),TPOAb阳性率为8.5%(18/212);对照组甲状腺功能异常总患病率为12.8%(239/1868),TPOAb阳性率为7.9%(148/212)。两组总甲状腺功能异常总患病率和TPOAb阳性率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。GDM II组亚临床甲状腺功能减退症患病率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.370, P = 0.020$)GDM III组亚临床甲状腺功能减退症患病率高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 6.117, P = 0.013$;表3)。

3 讨论

关于妊娠期糖尿病对甲状腺功能的近远期影响,文献报道不一致,存在争议。多数研究表明,GDM与甲状腺功能减退密切相关。Fatima等比较208例GDM患者与健康对照组的甲状腺功能,结果显示,GDM患者甲状腺功能低下的发病率明显高于正常对照组,且TSH值与随机血糖值独立相关^[6]。Velkoska等研究表明,GDM孕妇FT4中位数值明显低于正常对照组及I型糖尿病孕妇。I型糖尿病孕妇TPOAb阳性率高于正常对照组。合并TPO阳性者,TSH明显升高^[7]。然而,另一项研究显示,孕前糖尿病孕妇甲状腺功能紊乱发病率明显提高,而GDM及正常孕妇发病率类似。糖尿病孕妇及非糖尿病孕妇均可见TPOAb高阳性率^[8]。上述研究结果不一致,可能与妊娠期糖尿病血糖指标异常类型、甲状腺功能异常的诊断标准、实验室检测方法、研究对象的年龄、样本量等因素有关。

本研究中,将妊娠期糖尿病根据血糖异常项目数进行分组,发现GDM组的TSH、FT4、TPOAb阳性率与对照组比较差异无统计意义,但同时发现,GDM II组TSH呈升高趋势,FT4呈降低趋势,差异有统计学意义;GDM I组与对照组比较差异均无统计学意义,可能是由于GDM I组血糖异常

项目数较少,对甲状腺功能影响轻微;GDM III组与对照组未发现统计学差异,可能是由于GDM III组样本量较少。GDM II组及GDM III组发生亚临床甲状腺功能低下的风险均明显增加。甲状腺是高糖攻击的靶器官之一^[4]。葡萄糖毒性可对甲状腺功能产生显著影响。GDM代谢紊乱可从下丘脑—垂体—细胞及甲状腺素受体等多种途径、各个水平影响甲状腺功能。孕期高血糖可能对甲状腺造成远期不良影响。近期一项基于人群的回顾性队列研究,评估GDM与产后十年内发生癌症的关系,进行平均8年的随访,发现GDM患者产后发生甲状腺癌的风险明显增加^[9]。

目前,尚未见文献报道妊娠期糖尿病不同血糖指标异常与甲状腺功能异常的关系。本研究显示,不同血糖指标异常对甲状腺功能异常的影响不同,随着OGTT异常项目数的增加,其亚临床甲状腺功能低下发病率呈递增趋势。Torrance等^[10]研究发现13.1%的2型糖尿病患者伴有甲状腺功能紊乱,以亚临床甲状腺功能减退为主,与本研究结果类似。GDM影响甲状腺功能的机制尚不明确。有研究发现,葡萄糖转运体4基因的启动子区域存在一个甲状腺激素反应元件^[11],随着糖耐量受损程度加重,机体胰岛素分泌不足,易致糖代谢紊乱,一定程度上影响甲状腺素分泌^[12]。

现今,甲状腺功能筛查尚未纳入我国围产期保健项目。本研究为回顾性研究,样本量较小,但研究结果在一定程度上提示对GDM患者,尤其OGTT血糖指标异常项目数大于等于两项的孕妇,应进行甲状腺功能全面检测,及时发现治疗甲状腺功能异常,确保孕期安全,改善妊娠结局。

参考文献

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学:8版[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:66.
Xie X, Gou WL. Obstetrics and Gynecology [M]. 8th edition. Bei Jing: People's Medical Publishing House, 2013:66.
- [2] The HAPO Study Cooperative Research Group. Hypergl-

- ycemia and adverse pregnancy outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 1991-2002.
- [3] Ozimek A, Diebold J, Linke R, et al. Bilateral primary adrenal non-Hodgkin's lymphoma: A case report and review of the literature [J]. *Eur J Med Res*, 2008, 13(8): 221-228.
- [4] 曾姝丽, 苏放明. 亚临床甲状腺功能减退与妊娠期糖尿病的关系 [J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(9): 22-24.
- Zeng SL, Su FM. The relationship between subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus in pregnant women [J]. *J Pract Obstet and Gynecol*, 2013, 29(9): 22-24.
- [5] 贺译平, 贺同强, 王艳霞, 等. 不同标准诊断的亚临床甲状腺功能减退症及甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(5): 321-324.
- He YP, He TQ, Wang YX, et al. Comparison of the effect of different diagnostic criteria of subclinical hypothyroidism and positive TPO-Ab on pregnancy outcomes [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2014, 49(5): 321-324.
- [6] Fatima SS, Rehman R, Butt Z, et al. Screening of subclinical hypothyroidism during gestational diabetes in Pakistani population [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 12(8): 1-5.
- [7] Velkoska NV, Krstevska B, Dimitrovski C, et al. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with gestational diabetes and diabetes type 1 [J]. *Prilozi*, 2010, 31(9): 51-59.
- [8] Shahbazian H, Shahbazian N, Rahimi Baniani M, et al. Evaluation of thyroid dysfunction in pregnant women with gestational and pre-gestational diabetes [J]. 2013, 29(6): 638-641.
- [9] Bejaimal SA, Wu CF, Lowe J, et al. Short-term risk of cancer among women with previous gestational diabetes: a population-based study [J]. *Diabet Med*, 2016, 33(1): 39-46.
- [10] Torrance CJ, Usala SJ, Pessin JE, et al. Characterization of a low affinity thyroid hormone receptor binding site within the rat GLUT4 gene promoter [J]. *Endocrinology*, 1997, 138(3): 1215-1223.
- [11] Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2013, 5(1): 58-65.
- [12] 陈朝芬. 妊娠期糖尿病高危孕妇甲状腺功能变化分析 [J]. *中华内分泌外科杂志*, 2015, 9(9): 419-424.
- Chen CF. Thyroid function change in pregnant women with gestational diabetes mellitus [J]. *Chin J Endocr Surg*, 2015, 9(9): 419-424.

(编辑 王晓鹰)