

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.016

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.016>

## 妊娠期糖尿病与妊娠早期甲状腺功能状态的相关性

陈丽锦, 王烨, 李娟, 陈甜花, 甘月滨

(厦门大学附属妇女儿童医院医学检验科, 福建 厦门 361000)

**[摘要]** 目的: 探究妊娠期妇女孕早期促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)与妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的相关性。方法: 回顾性分析厦门市1 664名妊娠妇女孕早期TSH及TPOAb水平与孕中期糖耐量筛查试验结果的相关性, 比较其发病率差异。结果: 妊娠早期TSH和TPOAb与GDM的发病率差异无统计学意义( $P=0.740$ ,  $P=0.492$ ); GDM组TSH水平稍低于非GDM组, 但差异无统计学意义( $P=0.175$ ); 无论TPOAb阳性( $OR=0.758$ , 95%CI: 0.470~1.235)或TSH水平升高( $OR=0.903$ , 95%CI: 0.649~1.272), 或TPOAb阳性合并TSH水平升高( $OR=1.038$ , 95%CI: 0.610~1.781)均未增加GDM的发生风险。结论: 孕早期TSH和TPOAb水平异常不增加GDM的发病率, 但妊娠期甲状腺功能状态与GDM相关性仍需进一步的研究。

**[关键词]** 妊娠期糖尿病; 促甲状腺激素; 抗甲状腺过氧化物酶抗体; 相关性

## Correlation between gestational diabetes mellitus and thyroid function during early pregnancy

CHEN Lijin, WANG Ye, LI Juan, CHEN Tianhua, GAN Yuebin

(Department of Clinical Laboratory, Women's and Children's Hospital, Xiamen University, Xiamen Fujian 361000, China)

**Abstract** **Objective:** To explore whether there is a correlation between thyroid stimulating hormone (TSH) or thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and gestational diabetes mellitus (GDM) in pregnant women during early pregnancy. **Methods:** The correlation between TSH and TPOAb levels in early pregnancy and the results of glucose tolerance screening test in second pregnancy in 1 664 pregnant women in Xiamen city was retrospectively analyzed, and the differences in incidence were compared. **Results:** There was no significant correlation between TSH or TPOAb in early pregnancy and the incidence of GDM ( $P=0.740$ ,  $P=0.492$ ); TSH levels in the GDM group were slightly lower than those in the non-GDM group, but there was no statistical difference ( $P=0.175$ ). Either TPOAb-positive ( $OR=0.758$ , 95% CI: 0.470–1.235) or elevated TSH level ( $OR=0.903$ , 95% CI: 0.649–1.272), or TPOAb-positive combined with elevated TSH level ( $OR=1.038$ , 95% CI: 0.610–1.781) did not increase the risk of GDM. **Conclusion:** Abnormal TSH and TPOAb levels in early

收稿日期 (Date of reception): 2019-11-13

通信作者 (Corresponding author): 甘月滨, Email: 1269817906@qq.com

pregnancy did not increase the incidence of GDM, but the correlation between thyroid function and GDM in pregnancy still needs further study.

**Keywords** gestational diabetes; thyroid stimulating hormone; thyroid peroxidase antibody; correlation

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠期间首次发生的不同程度的糖耐量异常<sup>[1]</sup>, 尽管大量研究发现葡萄糖耐受不良、 $\beta$ 细胞功能受损或胰岛素抵抗与GDM发生密切相关, 但GDM的发病机制目前仍未完全阐明。甲状腺疾病也是妊娠期常见的内分泌疾病, 甲状腺功能减退更为常见, 它对母婴健康危害极大如发生流产、早产、低体重儿、死胎等风险增加, 也有可能造成新生儿智力下降<sup>[2]</sup>。两者都是妊娠期常见的并发症, 可能存在一定的相关性。研究<sup>[3]</sup>表明: 妊娠期甲状腺功能减退患者发生糖代谢异常的概率较正常孕妇增高, 甲状腺功能减退反馈性刺激促甲状腺素释放激素和促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)生成, 两种激素联合作用产生胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>, 使GDM加重, 但目前国内外对于两者的关联尚存在争议。本研究收集1 664例厦门市妊娠妇女的相关资料, 拟对GDM与早期TSH和抗甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)的相关性进行研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

收集2016年1月至2018年12月于厦门大学附属妇女儿童医院产科门诊就诊的早期妊娠(8~12周)妇女1 664例(年龄20~39岁)进行TSH及TPOAb筛查, 并追踪至24~28周行口服葡萄糖耐量试验。排除标准: 家族有糖尿病家族史; 孕前糖尿病或首次产检时确诊为糖尿病; 孕前或孕期正在服用可能影响甲状腺功能的药物, 或接受甲状腺激素替代治疗者; 多胎妊娠; 合并慢性高血压疾病者; 合并慢性肾脏疾病者; 合并自身免疫性疾病史。本研究通过厦门大学附属妇女儿童医院(厦门市妇幼保健院)医学伦理委员会批准(批准号: KY-2019-57)。

### 1.2 方法

抽取早期妊娠(孕8~12周)妇女空腹静脉血标本, 分离血清, 采用BeckmanDXI800全自动化学发光免疫分析仪检测TSH(参考值范围<sup>[5]</sup>: 妊

娠早期0.05~3.55 mU/L), 采用罗氏CobasE411电化学发光免疫分析仪测定TPOAb(参考值范围: 0~34 U/mL)。

入选对象于24~28周行口服75 g葡萄糖耐量试验, 采用美国Beckman DXC800生化分析仪检测血清葡萄糖, 根据2014年妊娠合并糖尿病诊治指南<sup>[6]</sup>, 空腹、服糖后1, 2 h血糖参考区间上限分别为5.1, 10.0和8.5 mmol/L, 任何1项血糖值达到或超过上述界值, 诊断为GDM。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 组间比较采用Student *t*检验; 对不符合正态分布的计量资料(TSH水平)采用中位数(四分位间距)[ $P_{25}, P_{75}$ ]表示, 组间比较采用Mean-Whitney *U*检验; 发病率比较采用卡方检验; TSH, TPOAb与血糖水平的相关性分析采用Spearman秩相关; 二元logistic回归分析用于分析TSH及TPOAb与GDM的关系, 结果以比值比(odds ratios, OR)和95%置信区间(confidence intervals, CI)表示;  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 孕妇临床资料

将1 664例孕妇按TSH水平的孕早期参考范围0.05~3.55 mU/L分组, 分成TSH正常组(1 302例)与TSH升高组(362例); 按照TPOAb参考值范围0~34 U/mL分组, 分成TPOAb阴性组(1 451例)与TPOAb阳性组(213例)。TSH正常组和TSH升高组及TPOAb阴性组和TPOAb阳性组分别进行比较, 各组孕妇的年龄、体重、身高、GDM发病率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。GDM的阳性率为20.1%, TSH升高的阳性率为22.5%, TPOAb的阳性率为13.4%(表1)。

### 2.2 血糖指标与甲状腺功能指标的相关性

Spearman相关性分析显示: 各血糖指标与TSH及TPOAb均无相关性(表2)。

### 2.3 GDM 发病率和 TSH, TPOAb 之间的关系

为分析TSH和TPOAb两个因素是否会影响GDM水平, 将对象分为4组, A组为TSH水平正常、TPOAb阴性(1 174例); B组为TSH水平升高, TPOAb阴性(277例); C组为TSH水平正常、TPOAb阳性(128例); D组为TSH水平升高、TPOAb阳性(85例)。4组间的GDM发病率差异无统计学意义( $\chi^2=1.503$ ,  $P=0.682$ )。Logistic回归分析显示: 当加入孕妇年龄、BMI进行校正后, 以A组为基准, 无论TPOAb阳性或TSH水平升高, 或

TPOAb阳性合并TSH水平升高均未增加GDM的发生风险(表3)。

按GDM的诊断标准, 将对象分为GDM阳性组共334例, 其中TSH升高71例; GDM阴性组共1 330例, 其中TSH升高263例。由于两组TSH的水平呈非正态分布, 故采用Mean-Whitney U检验分别比较两组间TSH的水平, 差异无统计学意义( $Z=1.357$ ,  $P=0.175$ ); 采用 $\chi^2$ 检验分析两组间TSH的阳性率, 差异无统计学意义( $\chi^2=0.061$ ,  $P=0.805$ ; 表4)。

表1 患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients

| 指标                        | TSH正常组<br>(n=1 302) | TSH升高组<br>(n=362) | t/ $\chi^2$ | P     | TPOAb阴性<br>(n=1 451) | TPOAb阳性<br>(n=213) | t/ $\chi^2$ | P     |
|---------------------------|---------------------|-------------------|-------------|-------|----------------------|--------------------|-------------|-------|
| 孕妇年龄/岁                    | 30.28 ± 4.30        | 30.17 ± 4.03      | 0.447       | 0.655 | 30.24 ± 4.21         | 30.37 ± 4.47       | 0.680       | 0.699 |
| 体重/kg                     | 55.95 ± 7.32        | 56.02 ± 6.99      | 0.424       | 0.605 | 55.98 ± 6.18         | 56.03 ± 6.54       | 0.587       | 0.624 |
| 身高/cm                     | 163.11 ± 4.53       | 162.24 ± 4.42     | 0.255       | 0.432 | 163.20 ± 4.78        | 162.92 ± 4.56      | 0.330       | 0.445 |
| BMI/(kg·m <sup>-2</sup> ) | 21.09 ± 2.45        | 21.20 ± 2.57      | 0.532       | 0.544 | 21.34 ± 2.64         | 21.24 ± 2.36       | 0.463       | 0.582 |
| GDM/例                     | 262                 | 70                | 0.110       | 0.740 | 295                  | 39                 | 0.473       | 0.492 |

表2 血糖指标与TSH及TPOAb的相关性

Table 2 Correlation between blood glucose index and TSH and TPOAb

| 血糖指标    | TSH    |       | TPOAb  |       |
|---------|--------|-------|--------|-------|
|         | r      | P     | r      | P     |
| 空腹血糖    | -0.006 | 0.817 | 0.009  | 0.705 |
| 餐后1 h血糖 | 0.010  | 0.678 | -0.033 | 0.178 |
| 餐后2 h血糖 | -0.005 | 0.851 | -0.035 | 0.155 |

表3 TSH及TPOAb水平与GDM发病率的关系

Table 3 Relationship between TSH, TPOAb levels and the incidence of GDM

| 组别             | n     | GDM阳性/例 | GDM发病率/% | OR (95%CI)*         | P*    |
|----------------|-------|---------|----------|---------------------|-------|
| TSH正常TPO阴性(A组) | 1 174 | 242     | 20.6     | —                   | —     |
| TSH正常TPO阳性(B组) | 128   | 21      | 16.4     | 0.758 (0.470~1.235) | 0.257 |
| TSH升高TPO阴性(C组) | 277   | 53      | 19.1     | 0.903 (0.649~1.272) | 0.586 |
| TSH升高TPO阳性(D组) | 85    | 18      | 21.1     | 1.038 (0.610~1.781) | 0.911 |

\*为加入孕妇年龄、BMI校正后的结果。

\*Represents the result after adding the age of pregnant women and BMI correction.

表4 GDM阳性组和GDM阴性组TSH的异常率及水平比较

Table 4 Comparison of abnormal rates and levels of TSH in GDM positive group and GDM negative group

| 组别     | n     | TSH升高/例 | TSH异常率/% | TSH水平 $[P_{50}(P_{25}, P_{75})]$ /(mU·L <sup>-1</sup> ) |
|--------|-------|---------|----------|---|
| GDM阳性组 | 334   | 71      | 21.26    | 2.515 (1.380, 3.380)                                    |
| GDM阴性组 | 1 330 | 291     | 19.77    | 2.670 (1.450, 3.420)                                    |

### 3 讨论

本研究结果显示：妊娠早期TSH升高和/或TPOAb阳性均未增加GDM的发生风险。妊娠期TSH升高组与TSH正常组、TPOAb阳性组及TPOAb阴性组在GDM的发病率上差异均无统计学意义；血糖水平与TSH及TPOAb之间均无相关性；非GDM组与GDM组的TSH水平差异无统计学意义( $P=0.175$ )；在调整孕妇年龄及BMI指数后，无论TPOAb阳性或TSH水平升高，或TPOAb阳性合并TSH水平升高均未增加GDM的发生风险。提示妊娠早期TSH、TPOAb水平和GDM的发病率相关性可能并不大。

据统计<sup>[7]</sup>，GDM发病率越来越高。2010年国际妊娠与糖尿病研究组织(IADPSG)<sup>[8]</sup>参考全球大样本多中心研究发布的数据显示：GDM的发病率为10%~24%，平均为17.8%。本研究中，厦门市GDM的发病率为20.1%，符合此结论。GDM常可对母婴产生不良影响，且70%的妊娠妇女可发生远期糖代谢异常，从而进一步导致2型糖尿病，同时还可造成流产、妊娠期高血压疾病、糖尿病酮症酸中毒、羊水过多、早产、胎儿生长受限、巨大儿、胎儿畸形、死胎、新生儿低血糖、低血钙、高胆红素血症、呼吸窘迫综合征等不良妊娠结局<sup>[9]</sup>等。妊娠期由于妊娠期下丘脑-垂体-甲状腺轴系统处于特殊的应激状态，妊娠合并甲状腺疾病甲状腺功能的改变特点不同于非妊娠期，且由于甲状腺激素参与全身各系统新陈代谢，并在胎儿中枢神经系统的发育中发挥极其重要的作用<sup>[10]</sup>，因此，妊娠期母体甲状腺功能异常可对妊娠结局及子代产生不良影响。

GDM与妊娠期甲状腺功能异常都属于妊娠期内分泌疾病，甲状腺功能减退会在一定程度上影响机体的糖、脂代谢<sup>[11]</sup>，使孕妇发生贫血及妊娠期高血压疾病的概率增加<sup>[12]</sup>。研究<sup>[13]</sup>显示：糖尿病患者发生甲状腺功能减退的概率是非糖尿病患者的2~3倍，发病率高达12.5%~51.6%。Tudela等<sup>[14]</sup>

在研究中发现随TSH水平升高，GDM发病率也随之升高。但在国内有研究<sup>[15]</sup>表明妊娠期孕妇亚临床甲状腺功能减退及甲状腺功能减退与GDM发病率无明显关系。在本研究中，TSH水平和各血糖水平无相关性；与TSH正常组相比，TSH水平升高与否并未增加GDM的发生风险，同时GDM阳性组和GDM阴性组间，TSH水平也差异无统计学意义。其中的差异性可能由于国内外TSH升高诊断标准不同或者不同种族、地域、遗传及环境因素造成。

甲状腺自身抗体阳性是甲状腺自身免疫功能紊乱的重要标志，提示可能存在自身免疫性甲状腺炎，其中运用最广泛的是TPOAb，其阳性率因种族而异。本研究中妊娠期妇女TPOAb的阳性率为13.4%，符合报道的TPOAb或TGAb在妊娠妇女中的阳性率为2%~17%<sup>[5]</sup>。国内外研究<sup>[16]</sup>显示：TPOAb阳性与妊娠期甲状腺功能异常的发生密切相关，TPOAb阳性的孕妇发生亚临床甲状腺功能减退的危险性是阴性孕妇的4.20倍(18.46% vs 5.11%)。甲状腺自身抗体不仅与甲状腺功能异常相关，还与不能解释的低生育力、自然流产、复发性流产、早产、胎盘早剥、妊高症、产后甲状腺炎等相关<sup>[17]</sup>。但TPOAb和GDM的相关性报道较少，Montaner等<sup>[18]</sup>统计了619例无GDM病史等孕妇，发现TPOAb阳性组和对照组GDM发病率差异无统计学意义。而本研究中TPOAb水平和各血糖水平无相关性，TPOAb阳性和/或TSH升高不增加GDM的发生风险，提示TPOAb和GDM的相关性可能并不大。这一结论与杨帅等<sup>[19]</sup>的结论一致。

本研究优势在于采用了符合中国人群的妊娠期甲状腺功能参考值范围<sup>[5]</sup>，纳入了中国沿海地区摄碘充足人群为研究对象，有利于对国内甲状腺功能和GDM之间关系的解释。但本研究未加入游离甲状腺素等相关甲状腺指标，日后需收集更全面数据进一步加大研究。综上，本研究提示孕早期TPOAb或TSH水平异常不增加GDM的发生风险，但妊娠期甲状腺功能状态与GDM的相关性仍需进一步研究。



## 参考文献

- Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee[J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(Suppl 2): B161-B167.
- Peixoto AB, Caldas TM, Santos RO, et al. The impact of gestational diabetes and hypothyroidism on the third-trimester ultrasound parameters and in adverse perinatal outcomes: a retrospective cohort study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(21): 3416-20.
- Wikner BN, Sparre LS, Stiller CO, et al. Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome[J]. *Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome*, 2008, 87(6): 617-27.
- Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163(4): 625-30.
- 单忠艳, 滕卫平. 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版)要点解读[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(8): 632-635.  
SHAN Zhongyan, TENG Weiping. Interpretation of the key points of the guidelines for the diagnosis and Treatment of Thyroid Diseases in Pregnancy and Postpartum (2nd Edition)[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2019, 35(8): 632-5.
- 中华医学会妇产科学分会产科学组, 中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(8): 561-569.  
Obstetrics Group of Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Gestational Diabetes Cooperative Group of Chinese Society of Perinatal Medicine. Guidelines for the diagnosis and treatment of pregnancy-associated diabetes mellitus (2014 edition)[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2014, 49(8): 561-569.
- HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19): 1991-2002.
- 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2009.  
LE Jie. *Obstetrics and gynecology*[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(Suppl 2): S251-S260.
- Hosoda Y, Sasaki N, Agui T. Female infertility in grt mice is caused by thyroid hormone deficiency, not by insufficient TPST2 activity in the reproductive organs[J]. *J Vet Med Sci*, 2008, 70(10): 1043-9.
- Llaó J, Naves JE, Ruiz-Cerulla A, et al. Intravenous corticosteroids in moderately active ulcerative colitis refractory to oral corticosteroids[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(11): 1523-1528.
- Ben-Horin S, Andrews JM, Katsanos KH, et al. Combination of corticosteroids and 5-aminosalicylates or corticosteroids alone for patients with moderate-severe active ulcerative colitis: a global survey of physicians' practice[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(16): 2995-3002.
- Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4464-4472.
- Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, et al. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119(5): 983-988.
- 杨帅, 范建霞. 妊娠期甲状腺疾病和妊娠期糖尿病的相关性分析[C]. 2015年泛长三角围产医学学术年会暨浙江省围产医学学术年会, 2015.  
YANG Shuai, FAN Jianxia. Correlation analysis of thyroid disease during pregnancy and diabetes during pregnancy[C]. 2015 Pan-Yangtze River Delta Perinatal Medicine Academic Annual Meeting and Zhejiang Perinatal Medicine Academic Annual Meeting, 2015.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes[J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107(2 Pt 1): 337-341.
- 陈敦金, 何玉甜. 甲状腺自身抗体与妊娠结局的关系[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2013, 29(6): 403-406.  
CHEN Dunjin, HE Yutian. Relationship between thyroid autoantibodies and pregnancy outcomes[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2013, 29(6): 403-406.
- Montaner P, Juan L, Campos R, et al. Is thyroid autoimmunity associated with gestational diabetes mellitus?[J]. *Metabolism*, 2008, 57(4): 522-525.
- 杨帅, 陶俊, 范建霞, 等. 亚临床甲减和甲状腺过氧化物酶抗体与GDM的关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2015, 26(1): 35-37.  
YANG Shuai, TAO Jun, FAN Jianxia, et al. The relationship between subclinical hypothyroidism and thyroid peroxidase antibody and GDM[J]. *China Maternal and Child Health Research*, 2015, 26(1): 35-37.

本文引用: 陈丽锦, 王烨, 李娟, 陈甜花, 甘月滨. 妊娠期糖尿病与妊娠早期甲状腺功能状态的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(5): 1174-1178. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.016

Cite this article as: CHEN Lijin, WANG Ye, LI Juan, CHEN Tianhua, GAN Yuebin. Correlation between gestational diabetes mellitus and thyroid function during early pregnancy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(5): 1174-1178. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.016