

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.01.018

妊娠期糖尿病在妊娠各期的甲状腺功能及铁蛋白水平分析

尹贵平, 林 磊, 徐显兵

(四川省绵竹市人民医院检验科 618200)

摘要:目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)在妊娠各期的甲状腺功能及铁蛋白(SF)水平,旨在减少孕产期并发症和不良结局的发生。**方法** 建立该院正常妊娠期女性的促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)的参考值范围并确定妊娠各期甲状腺功能减退的诊断标准。选取该院2016年3—10月产检门诊行常规产前检查,孕周为6~40周的孕妇343例,其中GDM患者123例作为观察组,健康妊娠女性220例作为对照组,观察2组研究对象妊娠各期的甲状腺功能减退及SF的代谢情况。**结果** 除孕早期临床甲状腺功能减退(临床甲减)、亚临床甲状腺功能减退(亚临床甲减)、孕中期临床甲减的发病率在观察组与对照组差异无统计学意义($P>0.05$);其他妊娠各期的临床甲减、亚临床甲减、低T4血症的发病率,观察组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而妊娠各期的SF水平虽随孕周的增大呈下降趋势,但观察组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** GDM患者较高的甲减发病率可加大GDM孕产期并发症的发生,同时GDM时较高的SF又促进了GDM的发生和发展,更增加了孕期的不良结局及新生儿发病的风险。因此了解GDM患者妊娠各期甲状腺功能及SF的代谢情况对甲减的诊断治疗,合理进行铁元素补充,减少孕产期并发症,保障母婴健康具有重要意义。

关键词:妊娠期糖尿病; 甲状腺功能减退; 铁蛋白**中图法分类号:**R446.62**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2019)01-0061-03

Analysis on hypothyroidism and iron protein level of gestational diabetes during pregnancy

YIN Guiping, LIN Lei, XU Xianbing

(Department of Clinical Laboratory, Mianzhu People's Hospital, Mianzhu, Sichuan 618200, China)

Abstract: **Objective** To understand the gestational diabetes mellitus (GDM) in pregnancy periods of thyroid function and ferritin (SF) level of relevant information, and to provide the basis for the prevention, diagnosis, treatment, so as to reduce the maternal complications and adverse outcomes. **Methods** Reference range of thyroid-stimulating hormone (TSH) were established, three free iodine thyroid original thyroid hormones (FT3) and free amino acid (FT4) in our hospital and determine the diagnostic criteria of pregnancy periods hypothyroidism. 343 cases of pregnant women in 6—40 weeks of gestation weeks were selected in our hospital from Mar. 2016 to Oct. 2016 as the research objects, including 123 cases of GDM patients as observation group, 220 cases of healthy pregnant women as control group. The incidence of pregnancy periods of hypothyroidism and SF, metabolic situation were observed. **Results** The incidence of the pregnancy early clinical hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and mid pregnancy hypothyroidism was no significant difference ($P>0.05$) in observation group and control group. The incidence of clinical hypothyroidism, subclinical hypothyroidism and low T4 in all other pregnancy stages was higher in the observation group than that in the control group ($P<0.05$). And although the SF levels of pregnancy periods along with the increase of gestational age was on the decline, but that in the observation group were higher than that in control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** GDM with a high incidence of hypothyroidism can increase the GDM complications. High SF with GDM promote the occurrence and development of GDM, increased the risk of adverse pregnancy outcome.

Key words: gestational diabetes mellitus; hypothyroidism; ferritin

妊娠期糖尿病(GDM)是一种特殊类型的糖尿病,也是妊娠期的一种常见的疾病,流行病学研究表明妊娠期若血糖控制不当,可能引发早产、死胎、流产等严重并发症,威胁母婴安全^[1]。甲状腺激素是参与人体

新陈代谢和生长发育的重要内分泌激素,妊娠期合并甲状腺疾病对胎儿及孕妇的影响较大,对妊娠结局及胎儿的神经智力发育均存在不同程度的负面影响^[2]。同时孕妇妊娠期糖尿病的发病风险与体内铁储存含

量的升高而呈上升趋势,是 GDM 发病的危险因素之一^[3]。现探讨 GDM 患者甲状腺功能减退(简称甲减)的发病和 SF 的代谢情况对预防和减少 GDM 患者的妊娠并发症,对保障孕妇和新生儿的健康尤为重要。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 3—10 月产检门诊行常规产前检查,妊周为 6~40 周的 343 例孕妇,测量其身高、体质量并计算身体质量指数(BMI)。所有孕妇孕前均无个人或家族糖尿病史,按照 2011 年美国糖尿病协会(ADA)的糖尿病诊疗标准,采用口服葡萄糖耐量试验(OGTT),如空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L、1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L、2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L,满足上述任何一项即诊断为 GDM,123 例 GDM 作为观察组,平均孕周(22.5 $\pm$ 6.4)周,年龄 20~41 岁,平均(28.9 $\pm$ 4.1)岁,平均 BMI(24.54 $\pm$ 2.18) kg/m²; OGTT 正常的 220 例作为对照组,平均孕周(23.1 $\pm$ 5.8)周,年龄 20~39 岁,平均年龄(27.7 $\pm$ 4.6)岁;平均 BMI(23.66 $\pm$ 2.15) kg/m²。2 组孕妇的孕周、年龄、BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 2 组孕妇分别在妊娠早、中、晚期采集空腹静脉血 3 mL,及时分离血清用于促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)、铁蛋白(SF)的检测。采用化学发光微粒子免疫法,整个检测过程在 2 h 内完成。

1.3 仪器与试剂 TSH、FT3、FT4、SF 均在贝克曼 DXI800 化学发光分析仪上进行检测,全部检测试剂、效准品、质控品均为贝克曼原装进口。

1.4 方法

1.4.1 该院妊娠期女性特异性甲状腺功能参考范围的建立 选取该院 2015 年 8—11 月进行常规产检的健康孕妇 419 例,其中孕早期(6~13 周)128 例,孕中期(14~27 周)135 例,孕晚期(28~40 周)156 例分别进行 TSH、FT3、FT4 检测。采用 2003 年美国临床生化研究院(NACB)的推荐方法,选择 95%可信区间(CI),建立妊娠期特异性甲状腺功能参考值^[4]。纳入标准:(1)妊娠女性标本量至少 120 例。(2)排除甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性者。(3)排除甲状腺疾病个人史和家族史者。(4)排除可见或可触及的甲状腺肿。(5)排除服用药物者。

1.4.2 妊娠各期甲减判断标准的设立 美国甲状腺学会(ATA)及美国妇产科医师协会等组织共同制定的《妊娠和产后甲状腺疾病诊断和处理指南(2011 年)》^[5]与 2012 年中华医学会内分泌学分会和围产医学分会公布的《妊娠和产后甲状腺疾病诊断和处理指南(2012 年)》^[6]的诊断标准。根据建立的参考值范围确立妊娠期临床甲减的诊断标准:血清 TSH $>$ 妊娠期参考值上限(第 97.5 百分位数),FT4 $<$ 妊娠期参考值下限(第 2.5 百分位数);如 TSH ≥ 10 mIU/L,无论

FT4 是否降低,均诊断为临床甲减。妊娠期亚临床甲减的诊断标准:TSH $>$ 妊娠期特异参考值上限(第 97.5 百分位数),FT4 在正常参考范围之内(第 2.5~97.5 百分位数);妊娠期低 T4 血症诊断标准:FT4 $<$ 妊娠期参考值的第 10 个(P10)百分点,TSH 在正常参考范围内(第 2.5~97.5 百分位数)。

1.4.3 妊娠各期甲状腺功能及 SF 水平的测定 分别对 2 组孕妇在孕早期、孕中期、孕晚期进行 TSH、FT3、FT4、SF 检测,了解 2 组孕妇在妊娠期甲减的发病率和 SF 代谢情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。甲状腺激素参考值范围采用双侧限值的 95%CI 表示,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较应用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠各期特异性甲状腺功能参考范围与甲减诊断标准 对 419 例各孕期健康孕妇分别进行 TSH、FT3、FT4 检测,建立妊娠各期特异性甲状腺功能参考值范围。因此,临床甲减诊断标准:孕早期 TSH >4.02 mIU/L,FT4 <8.36 pmol/L;孕中期 TSH >4.55 mIU/L,FT4 <6.78 pmol/L;孕晚期 TSH >5.07 mIU/L,FT4 <6.05 pmol/L;如妊娠各期 TSH ≥ 10 mIU/L,无论 FT4 是否降低,均诊断为临床甲减。亚临床甲减诊断标准:孕早期 4.02 mIU/L $<$ TSH <10 mIU/L,孕中期 4.55 mIU/L $<$ TSH <10 mIU/L,孕晚期 5.07 mIU/L $<$ TSH <10 mIU/L,各期 FT4 均在该期参考范围之内。妊娠期低 T4 血症诊断标准:孕早期 FT4 <9.26 pmol/L,孕中期 FT4 <7.49 pmol/L,孕晚期 FT4 <6.7 pmol/L,各期 TSH 均在该期参考范围之内。见表 1。

表 1 妊娠期特异性甲状腺功能参考值			
类别	TSH(mIU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
孕早期(6~13 周)	0.14~4.02	4.17~7.32	8.36~15.57
孕中期(14~27 周)	0.44~4.55	3.77~5.99	6.78~11.84
孕晚期(28~40 周)	0.49~5.07	3.50~5.75	6.05~11.07

2.2 2 组孕妇妊娠各期发病率结果比较 2 组妊娠各期临床甲减、亚临床甲减、低 T4 血症的发病率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组孕妇妊娠各期临床甲减发病率结果比较(%)						
类别	临床甲减		亚临床甲减		低 T4 血症	
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组
孕早期	0.8	0.7	1.2	1.0	2.5	1.5 [△]
孕中期	1.0	0.9	2.3	1.2 [△]	3.7	1.8 [#]
孕晚期	2.1	1.2 [△]	3.7	1.9 [#]	5.6	3.2 [#]

注:与观察组比较, $\#P<0.01$;与对照组比较, $\Delta P<0.05$

2.3 2 组孕妇妊娠各期 SF 水平结果比较 SF 水平随孕期增长而逐渐下降,各期之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组妊娠各期 SF 水平平均高于

对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3	2 组孕妇妊娠各期 SF 水平结果比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)		
组别	孕早期	孕中期	孕晚期
对照组	41.7±28.6	25.9±17.2 ^a	19.9±12.8 ^{ab}
观察组	54.9±35.4	33.1±21.5 ^a	23.8±15.6 ^{ab}
<i>t</i>	1.784	2.068	1.835
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

注:与孕早期比较,^a $P<0.05$;与孕中期比较,^b $P<0.05$

3 讨 论

GDM 指妊娠期发生或首次发现的不同程度的糖耐量异常。GDM 除存在胰岛素代谢异常外,还存在多种代谢异常。有研究表明,育龄女性为甲状腺疾病高发人群,尤其是甲减可影响孕妇的多项代谢过程^[7]。有研究报道甲状腺是高糖攻击的靶器官之一,葡萄糖毒性也对甲状腺生理功能存在显著的影响^[8]。GDM 代谢紊乱可从下丘脑-垂体-细胞及甲状腺受体等多种途径、各个水平影响甲状腺功能^[9]。有学者研究发现妊娠中 TSH 正常时,FT4 水平与糖耐量受损相关,即随着受损程度的加重,机体胰岛素分泌不足而出现糖代谢紊乱,进而影响甲状腺素的分泌^[10]。同时甲状腺疾病在妊娠期女性中较为高发,属于妊娠期内分泌疾病,发病率仅次于妊娠期糖尿病^[11]。按照相关指南要求,建议该院或该地区建立妊娠各期特异性的甲状腺功能参考值^[5-6]。本研究在建立妊娠期特异性甲状腺功能参考值的基础上,对 GDM 孕妇和正常孕妇各孕期甲减情况进行了比较,结果显示观察组的临床甲减、亚临床甲减、低 T4 血症的总发病率为 22.9%,对照组为 13.4%,且除孕早期临床甲减、亚临床甲减、孕中期临床甲减的发病率在 2 组之间差异无统计学意义($P>0.05$)外,其他妊娠各期的临床甲减、亚临床甲减、低 T4 血症的发病率观察组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),特别是孕晚期观察组临床甲减、亚临床甲减、低 T4 血症的发病率分别达到 2.1%、3.7%、5.6%,其发病率与国内报道基本一致^[12]。

近年来,越来越多的研究发现,高水平 SF 可能对妊娠结局有不利影响,包括其会增加孕妇发生早产、妊娠期高血压和子痫的概率。大量的临床、流行病学和基础实验研究表明,机体铁超负荷与胰岛素抵抗和糖尿病的发生存在某些关联^[13]。流行病学调查也提示,机体储铁越多,发生糖耐量异常,甚至糖尿病的风险就越大^[14]。本研究通过比较 2 组孕妇在妊娠各期的 SF 水平结果显示,SF 水平随孕期的增长,机体血容量的增大和对铁的需求增加,SF 会逐渐下降($P<0.05$),但在各孕期观察组 SF 均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),作为糖尿病的一种特殊类型,妊娠期糖尿病患者血清 SF 有所增加,众多研究已证实^[15]。而胰岛素抵抗与血清 SF 水平呈正相关,可见血清 SF 可能参与妊娠期糖尿病的发生及发展^[16]。

综上所述,GDM 患者如同时存在甲减会增加母婴发生并发症的风险,而 GDM 时高水平 SF 又会促进 GDM 的发生、发展和妊娠不良结局的产生。因此对 GDM 患者在妊娠各期监测甲状腺功能和 SF 水平情况,对甲减的诊断治疗、合理进行铁元素的补给,以及对孕产期母婴并发症的预判和干预都极为重要。

参考文献

[1] 朱佳尔. 妊娠期糖尿病血清铁蛋白变化及其与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(27): 4466-4468.

[2] 龙燕, 时娟娟, 张晓璐, 等. 妊娠 20 周前甲状腺功能参考范围和甲状腺功能异常患病率[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(12): 737-742.

[3] 张翠军, 陈新. 妊娠期糖尿病铁蛋白的相关研究[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(33): 6787-6790.

[4] BALOCH Z, CARAYON P, CONTE-DEVOLX B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease [J]. Thyroid, 2003, 13(1): 12 3-126.

[5] STAGNARO-GREEN A, ABALOVICH M, ALEXANDER E, et al. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum [J]. Thyroid, 2011, 21(10): 1081-1125.

[6] 中华医学会内分泌学会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 354-371.

[7] 曾丽娜, 陈文玮. 妊娠与亚临床甲状腺功能减退症[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(20): 3344-3346.

[8] 张宏, 白景文, 赵伟, 等. 糖尿病大鼠甲状腺组织的超微病理改变[J]. 天津医药, 2006, 34(2): 108-110.

[9] 曾妹丽, 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(1): 22-24.

[10] 黄艳萍, 卢海英, 邓璐莎. 妊娠中、晚期妇女甲状腺功能变化特点的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2009, 3(6): 1009-1012.

[11] 车素侠, 周力, 何卫社, 等. 妊娠期女性甲状腺功能的相关指标分析[J]. 河北医药, 2016, 38(19): 2999-3001.

[12] 史娜娜, 马莉, 黄亚娟, 等. 建立特异性甲状腺功能参考值在评价妊娠晚期甲状腺功能减退中的意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(29): 4964-4967.

[13] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes [J]. Diabetes Care, 2011, 34(1): S11-S61.

[14] 李迎春, 郭遂群, 黄敬, 等. 血清铁蛋白水平与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(4): 303-305.

[15] 陈灶萍, 刘军, 查英, 等. 2 型糖尿病血清铁蛋白与胰岛素功能的关系[J]. 实用糖尿病杂志, 2008, 4(1): 19-21.

[16] 方少艺. 孕晚期血清铁蛋白水平与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. 中国医学工程, 2014, 22(11): 190.