

妊娠期甲状腺功能减退与妊娠期糖尿病的关系研究

李可婧, 李 丽*

延安大学附属医院妇产科, 陕西 延安

收稿日期: 2023年6月20日; 录用日期: 2023年8月21日; 发布日期: 2023年8月28日

摘 要

近年来, 妊娠期甲减与妊娠期糖尿病关系引来广泛关注, 研究发现, 前者可通过多种因素, 产生胰岛素抵抗, 增加妊娠期糖尿病的发病风险。本文通过对相关文章的阅读, 对甲状腺功能减退对血糖代谢的影响作一综述, 旨在为甲状腺功能减退导致妊娠期糖尿病的可能原因提供思路。

关键词

妊娠期甲状腺功能减退, 妊娠期糖尿病, 胰岛素抵抗

Study on the Relationship between Hypothyroidism during Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus

Kejing Li, Li Li*

Obstetrics and Gynecology Department, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 20th, 2023; accepted: Aug. 21st, 2023; published: Aug. 28th, 2023

Abstract

In recent years, the relationship between gestational hypothyroidism and gestational diabetes has attracted widespread attention. Studies have found that the former can cause insulin resistance through a variety of factors and increase the risk of gestational diabetes. This article reviews the influence of hypothyroidism on blood glucose metabolism by reading related articles, aiming to

*通讯作者。

provide ideas for the possible causes of hypothyroidism leading to gestational diabetes mellitus.

Keywords

Hypothyroidism in Pregnancy, Gestational Diabetes, Insulin Resistance

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

众所周知, 甲状腺激素在人体的全身器官中发挥着不可或缺的作用。它可以反映甲状腺功能所处的状态。妇女在妊娠期间由于机体的应激状态、免疫作用及代谢水平的改变, 容易患有甲状腺相关疾病。尤其以甲状腺功能减退(甲减)者居多。

妊娠期糖尿病定义为妊娠期首次发现的高血糖性疾病, 随着人民生活质量的提高, 以及日常饮食结构的巨大的改变[1]。孕妇患妊娠期糖尿病的概率也在不断增加, 给妊娠妇女及胎儿带来许多的负面影响。虽然国内外一直致力于研究妊娠期糖尿病。但其发病机制至今尚未完全阐明, 多数学者认为与遗传基因、炎症因子及胎盘因素有关[2]。妊娠期糖尿病及甲状腺功能减退为妇女怀孕期间常见的内分泌异常疾病, 它们都可以产生不良母婴结局, 且均呈逐年上升趋势。近年来的研究发现, 这两种疾病之间存在密切联系。本文就既往妊娠期甲减与妊娠期糖尿病的关系进展作一综述。

2. 妊娠期甲状腺相关指标的生理变化

甲状腺功能状态主要由促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)等指标来描述。

妊娠早期, 由于雌激素、胎盘的作用等原因, 甲状腺结合球蛋白(TBG)及人绒毛膜促性腺激素(HCG)的增加, TBG 水平影响甲状腺素(TT4)的浓度, 故而 TT4 不能反映甲状腺激素的确切水平。HCG 与 TSH 具有相似的结构, 故而产生竞争作用, 导致 TSH 的下降及 FT4 的上升, 直至妊娠中晚期才维持稳定。孕期多数女性也伴随着 TPOAb、TGAb 等抗体浓度的升高, 可能与孕妇本身的自身免疫有关, 若孕妇的甲状腺功能正常, 可以不用药物治疗。随着妊娠周数的增加, 母体产生免疫耐受, 抗体滴度会在后期下降[3]。

3. 妊娠期甲状腺功能减退

甲减主要包括临床甲减、亚临床甲减、低甲状腺素血症。其中当血清 TSH 超过正常参考值上限且游离甲状腺素(FT4)低于正常参考值范围下限时, 定义为妊娠期临床甲状腺功能减退症(OH); 当血清 TSH 超过正常参考值范围上限而 FT4 正常时, 定义为妊娠期亚临床甲状腺功能减退症(SCH)。当 TSH 正常, FT4 低于正常参考值范围第 2.5~5 百分位时, 定义为单纯性低甲状腺素血症(IMH)。SCH 在临床中较多见, 且与不良妊娠和新生儿结局风险增加有关, 如妊娠期高血压、流产、早产、死胎、胎盘早剥、胎儿生长受限等, 甚至会影响胎儿的神经系统发育[4]。在孕早期, 由于 HCG、TCG 的升高, 甲状腺本身处于一个微甲亢状态, 但由于雌激素水平、精神因素、遗传因素及自身免疫等原因, 孕妇容易患妊娠期甲减, 由于孕期孕妇本身的应激状态、自身免疫、以及对甲状腺激素需求量增大等各方面原因, 导致孕妇极易

患妊娠期甲状腺功能减退。

4. 妊娠期糖代谢特点及影响

妊娠期间, 胎儿的生长发育所需的营养物质与能量均来源于母体, 葡萄糖是其能量的主要来源, 因而, 孕期胎儿需要从母体中获取大量的葡萄糖, 用于自身的生长发育[5]。此外, 胎盘合成的雌、孕激素等, 不仅可以增加胰岛素的分泌反应, 降低胰岛的敏感性, 还增加母体对葡萄糖的利用, 从而消耗葡萄糖[6]。同时由于整个孕期肾血浆流量及肾小球滤过率增加, 但肾小管对葡萄糖的重吸收能力未, 致使肾脏的排糖量增加。因此孕妇空腹血糖随妊娠进展而降低, 比正常人更易发生低血糖及酮症酸中毒。

妊娠期母体胎盘合成的胎盘生乳素(human placental lactogen, HPL), 人绒毛膜促性腺激素(HCG)及雌、孕激素等抗胰岛素物质的增多, 加上妊娠期血容量增加, 血液被稀释等原因, 使母体极易产生胰岛素抵抗和胰岛素相对不足。血糖在妊娠期明显升高, 出现既往无糖尿病的妇女在发生妊娠期糖尿病。

5. 妊娠期糖尿病

根据国际糖尿病联合会(IDF)的最新估计, 妊娠期糖尿病影响全球约 16.5%的妇女, 东南亚 GDM 患病率为 24.2%, 为其最高, 而非洲患病率最低, 为 10.5%。近 90%的妊娠期高血糖发生低收入和中等收入国家[7]。据高成汉等人统计, 大陆 GDM 的总发病率为 14.8% [8], 可见妊娠期糖尿病是已对全球公共卫生产生了重大影响。

多数认为妊娠期糖尿病的发生由多种危险因素参与其中, 并在妊娠期间相互推进, 直接或间接地导致 β 细胞功能和或胰岛素敏感性受损。共同作用来破坏妊娠期葡萄糖的稳定状态。但目前国内外报道妊娠期糖尿病危险因素研究有限, 经常受到混杂因素的影响, 故而导致测量的结果存在不一致, 尽管如此, 通过大量的研究已经证明, 超重/肥胖、妊娠期体重过度增加、种族、遗传多态性、高龄产妇、GDM 家族以及多囊卵巢综合征等是妊娠期糖尿病的危险因素[7]。这些危险因素通过促进 β 细胞功能障碍和组织胰岛素抵抗这一关键环节, 来促进 GDM 的发生。

国外有研究指出, 患有 GDM 的女性不仅死产、产伤、肩难产、巨大儿的发生率增加, 更发现其后代的心脏畸形风险比葡萄糖耐量正常的女性高 30% [9]。虽然分娩后妊娠期糖尿病会逐渐消退, 但仍有表明它会增加母亲后期患 2 型糖尿病和心血管疾病的风险及儿童未来的肥胖, 但对于妊娠期糖尿病的治疗, 考虑到孕妇的特殊体质, 目前没有较为完善的治疗策略。

6. 妊娠期甲状腺功能减退与妊娠期糖尿病

在正常人体中, 甲状腺激素对血糖代谢调节是具有双向性。不仅通过促进小肠对葡萄糖的吸收及其他组织的糖原分解和糖异生、增强肾上腺素、胰高血糖素及生长激素的升糖作用。还可以增加胰岛素的分泌, 间接降低血糖。从而参与葡萄糖的平衡调节。不仅如此, 甲状腺激素在胰岛素抵抗、脂肪因子等方面均会对人体的血糖代谢产生一定的影响。有研究指出, 在妊娠期间, 母体对甲状腺激素的需求增加, 当机体产生的甲状腺激素不足时, 孕妇会发生甲状腺功能减退, 进而放大了胰岛素抵抗, 导致患妊娠期糖尿病的风险增加[10]。近年来, 关于妊娠期甲状腺功能减退与妊娠期糖尿病相关性的研究逐渐增多。越来越多的学者认为二者之间存在相关性, 但同时也存在着争议。

唐磊等通过一项妊娠期甲状腺标志物的纵向研究, 指出随着 FT3 (妊娠早期)、TPOAb 和 TgAb (妊娠早期和中期)的增加或 FT4 (妊娠中期)的增加, GDM 风险显著增加, 而血清 TSH 水平的升高与 GDM 之间没有相关性, 但联合 TPOAb 阳性会增加 GDM 的风险[11]。与之相反, GUDOVIC 的研究指出, 随着促甲状腺激素(TSH)升高, 妊娠期糖尿病的发病风险亦随之升高[12]。不仅如此, 马淑琴等研究也发现,

妊娠期糖尿病合并甲减的血清 TSH 水平、TPOAb 阳性率均高于甲减人群, 而 FT3、FT4 水平低于甲减人群[13]。王巧敏等研究发现合并甲状腺功能减退的妊娠期糖尿病孕妇胰岛素抵抗程度高于单纯妊娠期糖尿病孕妇。且游离甲状腺素越低, 胰岛素敏感性越差[14]。这些研究表明甲减确实与妊娠期糖尿病存在着千丝万缕的联系。

对于甲状腺功能减退导致患妊娠期糖尿病的风险增加, 可能与以下原因有关:

其一, 下丘脑 - 垂体 - 靶腺轴分泌的激素相互影响, 促进身体的稳态平衡。但甲减时, 这一环路必定会影响激素的分泌调节, 从而导致孕妇内分泌功能紊乱, 可能是发生妊娠期糖尿病的一个重要原因。

其二, 脂肪细胞因子, 如瘦素、脂联素等, 在胰岛素抵抗方面也起着或多或少的作用。研究发现胎盘的脂联素基因启动子的甲基化程度与孕中期孕妇的血糖水平负相关, 在孕中期和孕晚期, 甲基化水平越低, 胰岛素抵抗指数越高, 瘦素可调节胰岛素分泌及改变胰岛素敏感性。有学者发现, 妊娠期甲状腺功能减退的患者, 血清脂联素、瘦素含量升高[15]。

其三, 妊娠期甲状腺自身抗体的升高, 不仅增加炎症因子的作用, 诱发胰岛素抵抗, 还会通过抑制体内甲状腺过氧化物酶活性, 并通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用来破坏甲状腺。此外, TgAb 促进甲状腺组织中一定浓度的蛋白质水解。抗体的存在破坏了甲状腺滤泡上皮细胞的结构, 导致激素释放增多、使葡萄糖的代谢发生紊乱。

7. 讨论

甲状腺功能减退与妊娠期糖尿病的关系受到越来越多的关注, 甲减可通过多种机制来影响血糖代谢, 增加妊娠期糖尿病的发病风险。多数学者认为胰岛素抵抗是发生妊娠期糖尿病关键环节。因此, 定期筛查甲状腺功能是很有必要的, 可以做到早诊断、早治疗, 降低母婴不良结局。但也有相关报道指出左甲状腺素可改善妊娠期糖尿病的发生率, 改善母婴结局。

参考文献

- [1] 甘艳琼, 石琪. 全球妊娠期糖尿病的筛查方案[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(2): 84-87.
- [2] 左婵. 妊娠期糖尿病发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(6): 912-914.
<https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2011.06.040>
- [3] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第版)编撰委员会, 中华医学会内分泌学分会, 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(第2版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 636-665.
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.08.003>
- [4] Maraka, S., Ospina, N.M., O'Keeffe, D.T., De Ycaza, A.E.E., Gionfriddo, M.R., Erwin, P.J., Coddington III, C.C., Stan, M.N., Murad, M.H. and Montori, V.M. (2016) Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, **26**, 580-590. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>
- [5] 魏松全. 妊娠对糖代谢的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2001, 17(5): 253-254.
<https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-6946.2001.05.001>
- [6] 陈正琼, 成娅. 胎盘激素与妊娠期糖尿病[J]. 重庆医学, 2005, 34(1): 58-60.
<https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2005.01.025>
- [7] Plows, J.F., Stanley, J.L., Baker, P.N., Reynolds, C.M. and Vickers, M.H. (2018) The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 3342.
<https://doi.org/10.3390/ijms19113342>
- [8] Gao, C., Sun, X., Lu, L., Liu, F. and Yuan, J. (2019) Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, **10**, 154-162.
<https://doi.org/10.1111/jdi.12854>
- [9] Sweeting, A., Wong, J., Murphy, H.R. and Ross, G.P. (2022) A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, **43**, 763-793. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnac003>
- [10] Gong, L.L., Liu, H. and Liu, L.H. (2016) Relationship between Hypothyroidism and the Incidence of Gestational Di-

abetes: A Meta-Analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **55**, 171-175.

<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.02.004>

- [11] Tang, L., Li, P., Zhou, H. and Li, L. (2021) A Longitudinal Study of Thyroid Markers during Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus and Post-Partum Glucose Metabolism. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **37**, e3441. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3441>
- [12] Gudovic, A., Spremovic-Radjenovic, S., Lazovic, G., *et al.* (2010) Maternal Autoimmune Thyroid Disease and Pregnancy Complication. *Vojnosanitetski Pregled*, **67**, 617-621. <https://doi.org/10.2298/VSP1008617G>
- [13] 马淑琴, 纳娟, 孙媛, 等. 妊娠期甲状腺功能减退症与妊娠期糖尿病孕妇的甲状腺功能及血糖变化[J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(11): 1135-1138. <https://doi.org/10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2019.11.012>
- [14] 王巧敏, 刘怀昌, 李蕊, 等. 甲状腺功能减退对妊娠期糖尿病孕妇糖代谢及胰岛素敏感性的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(2): 245-246. <https://doi.org/10.13820/j.cnki.gdyx.2016.02.020>
- [15] 刘冰. 脂肪细胞因子与妊娠期糖尿病[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(8): 875-879.