

妊娠糖尿病与甲状腺自身免疫的相关性研究

乔艳花 张丹丹 王倩

【摘要】 目的 研究妊娠糖尿病与甲状腺功能异常及甲状腺自身抗体阳性的相关性。**方法** 选取妊娠糖尿病患者共 80 例作为妊娠糖尿病组,另外选择糖耐量正常孕妇 36 名作为正常对照组。同时选择产后 18~120 个月曾诊断为妊娠糖尿病者作为曾患妊娠糖尿病组(36 例),并以产后 18~96 个月的正常妊娠者 28 名作为随访对照组。检测 4 组受试者空腹血糖、餐后 2 h 血糖、游离 T_4 、促甲状腺激素(TSH)、血脂水平,以及谷氨酸脱羧酶 65(GAD65)抗体、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)。曾患妊娠糖尿病组根据甲状腺自身抗体情况分为甲状腺自身抗体阳性组与阴性组,统计两个亚组糖代谢异常的发生情况。**结果** 妊娠糖尿病组空腹血糖、餐后 2 h 血糖高于其他组(P 均 < 0.05),4 组间血脂水平差异没有统计学意义(P 均 > 0.05)。与正常对照组相比,妊娠糖尿病组游离 T_4 、TSH 水平差异均没有统计学意义(P 均 > 0.05)。妊娠糖尿病组 GAD65 抗体阳性者有 4 例,曾患妊娠糖尿病组有 3 例。分别与正常对照组及随访对照组相比,妊娠糖尿病组及曾患妊娠糖尿病组 TPOAb、TgAb 阳性发生率均增加($\chi^2=7.459, P<0.05$)。曾患妊娠糖尿病组总体 TSH 水平异常的发生率、同时存在 TSH 水平异常及甲状腺自身抗体阳性的发生率显著高于其他 3 组($\chi^2=5.925, 8.766, P$ 均 < 0.05)。曾患妊娠糖尿病组 47.2%(17/36)在随访时发生高血糖,甲状腺抗体阳性组 60.0%(6/10)出现糖代谢异常,而甲状腺抗体阴性组 42.3%(11/26)有糖代谢异常,但两组间差异没有统计学意义($P>0.05$)。**结论** 产后甲状腺自身免疫与糖代谢受损无关。妊娠糖尿病可能是发生甲状腺自身免疫异常的危险因素。

【关键词】 妊娠糖尿病;甲状腺功能;自身免疫;抗体

Relationship between gestational diabetes and thyroid autoimmunity Qiao Yanhua, Zhang Dandan, Wang Qian. Department of Obstetrics, Tianjin Hexi Gynecology and Obstetrics Hospital, Tianjin 300202, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between thyroid dysfunction, positive thyroid autoimmune antibodies and gestational diabetes. **Methods** Eighty patients with gestational diabetes were chosen as gestational diabetes group, while 36 pregnant women with normal glucose tolerance were chosen as normal control group. In addition, 36 women who had delivered a baby and diagnosed with gestational diabetes 18~120 months prior to this investigation (previous gestational diabetes group) and 28 women who had delivered a baby 18~96 months prior to this investigation with normal pregnancy (follow-up control group) were chosen. Fasting blood glucose, postprandial 2 h blood glucose, free T_4 , thyroid-stimulating hormone (TSH), blood lipids, glutamic-acid decarboxylase (GAD)65 antibody, thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroid globulin antibody (TgAb) were tested. According to thyroid antibody, previous gestational diabetes group was divided into two sub-groups: positive thyroid antibody group and negative thyroid antibody group, and the incidence of abnormal glucose metabolism in both groups were analyzed. **Results** Fasting blood glucose and postprandial 2 h blood glucose in gestational diabetes group were higher than those in other three groups (all $P<0.05$). Blood lipid level was not different between four groups (all $P>0.05$). Compared with normal control group, the differences of free T_4 and TSH in gestational diabetes group were not significant (all $P>0.05$). There were 4 patients with positive GAD65 antibody in gestational diabetes group, and 3 patients in previous gestational diabetes group. Compared with normal control group and follow-up control group, positive rates of TPOAb, TgAb in gestational diabetes group and previous gestational group were all increased ($\chi^2=7.459, P<0.05$). Incidence of abnormal TSH, both abnormal TSH and thyroid autoimmunity

in previous gestational diabetes group were higher than those in other three groups ($\chi^2=5.925$, 8.766, all $P<0.05$). Hyperglycemia developed in 47.2% (17/36) patients in previous gestational diabetes group and 60.0% (6/10) individuals in positive thyroid antibody group, and 42.3% (11/26) individuals in negative thyroid antibody group had impaired glucose metabolism, but there was no significant difference between both groups ($P>0.05$). **Conclusion** Thyroid autoimmunity is not associated with impaired glucose metabolism after delivery. Gestational diabetes may be a risk factor for the dysfunction of thyroid autoimmunity.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Thyroid function; Autoimmunity; Antibody

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 242-245)

妊娠糖尿病的发病率在 1%~14%, 常出现在 35 岁以上女性的孕中期^[1]。少数患者(<10%)需接受胰岛素治疗至产后, 这些患者中常可检测到谷氨酸脱羧酶(GAD)65 抗体。尽管这些妊娠糖尿病患者产后血糖恢复正常, 但仍有高达 70% 的患者在 20 年内发生 2 型糖尿病^[2]。近来研究显示, 2 型糖尿病患者甲状腺功能异常的情况增加, 提示糖尿病可能触发甲状腺自身免疫异常的发生^[3]。然而针对妊娠糖尿病患者甲状腺功能及自身免疫异常的研究仍较少, 而且对于曾发生妊娠糖尿病血糖恢复正常者的甲状腺自身免疫异常的研究更少, 因此本研究旨在对妊娠糖尿病患者及先前发生妊娠糖尿病者的胰腺及甲状腺自身免疫进行评估。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取妊娠 24~28 周行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)诊断为妊娠糖尿病患者共 80 例作为妊娠糖尿病组, 年龄(34.2 ± 3.3)岁; 另外选择同期糖耐量正常孕妇 36 名作为正常对照组, 年龄(28.6 ± 3.8)岁。同时, 选择产后 18~120 个月、曾诊断为妊娠糖尿病者 36 例作为曾患妊娠糖尿病组, 年龄(40.4 ± 5.7)岁, 以及产后 18~96 个月未曾患妊娠糖尿病的随访对照组 28 名, 年龄(41.3 ± 6.8)岁。曾患妊娠糖尿病组根据甲状腺自身抗体阳性情况分为 2 个亚组, 即甲状腺抗体阳性组及甲状腺抗体阴性组。

妊娠糖尿病诊断标准根据 2012 年美国糖尿病协会制定的标准, OGTT 血糖高于以下任一项即确诊: 空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L, 1 h 血糖 ≥ 10.0 mmol/L, 2 h 血糖 ≥ 8.5 mmol/L。糖尿病的诊断标准根据 1999 年世界卫生组织指南, 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和(或) OGTT 餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 同时, 根据临床症状及自身抗体的检测诊断为 1 型糖尿病或 2 型糖尿病; 空腹血糖受损: 空腹血糖 $6.1 \sim <7.0$ mmol/L; 糖耐量减低: 餐后 2 h 血糖 $7.8 \sim <11.1$ mmol/L。

排除标准: 先前曾患甲状腺疾病或接受任何能够影响甲状腺功能或自身免疫系统的药物, 糖尿病家族史, 肝、肾疾病等。经医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料的收集 所有受试者入选研究后, 按照要求脱鞋、帽, 穿单衣, 测量身高、体重, 计算体重指数, 记录年龄、家族史、饮食习惯, 询问孕前 1 周时体重、孕次。

1.2.2 实验室检查 所有妊娠妇女(妊娠糖尿病组及正常对照组)于 24~28 周行 75 g OGTT, 受试者晚 22:00 后禁食, 于次日清晨 7:30~9:00 空腹抽取静脉血 5 ml, 检测血糖、血脂、促甲状腺激素(TSH)、游离 T_4 、相关抗体等指标, 分别于服用葡萄糖后 1 h 和 2 h 再次抽取静脉血, 草酸钾/氟化钠抗凝分离血浆, 检测血浆葡萄糖。曾患妊娠糖尿病组及随访对照组隔夜空腹 16 h, 抽取肘正中静脉血 5 ml, 检测相关指标, 同时也进行 75 g OGTT。

血总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、甘油三酯等生化指标测定采用比色法, 选用天津九鼎医学生物工程有限公司试剂盒。化学发光免疫法(德国 Bayer 公司的全自动分析仪及其检测试剂)检测血清 TSH、游离 T_4 ; 甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)采用放射免疫分析试剂盒, 正常范围 <15 IU/ml; 甲状腺球蛋白抗体(TgAb)采用酶联免疫吸附试验试剂盒, 正常范围 <100 IU/ml; GAD65 抗体测定采用放射免疫分析法, 正常范围 <1 IU/ml。以上检测均由专人严格按照说明书完成。TSH 水平升高者接受左甲状腺素治疗。

1.2.3 糖代谢异常的诊断与记录 曾患妊娠糖尿病组在 OGTT 后根据诊断标准诊断为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、糖耐量减低及空腹血糖受损, 根据血糖水平采取个体化治疗并作记录。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS19.0 统计软件进行统计, 正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$, 多组间均数比较采用单因素方差分析, 非正态分布采用中位数(2.5 分位, 97.5 分位)表示, 使用非参数检验。率的比较采用 Fisher 确切概率及 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 与正常对照组相比, 妊娠糖尿病组 OGTT 时体重指数增加($P<0.05$), 与妊

妊娠糖尿病组相比,曾患妊娠糖尿病组在诊断为妊娠糖尿病时所做 OGTT 时体重指数差异无统计学意义($P>0.05$)。与正常对照组相比,妊娠糖尿病组空腹血糖、餐后 2 h 血糖均升高(P 均 <0.05),而曾患妊娠糖尿病组与随访对照组、正常对照组之间空腹血糖、餐后 2 h 血糖差异无统计学意义($P>0.05$)。4 组间总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇相比差异均无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。

2.2 胰腺自身抗体的表达情况 妊娠糖尿病组 4 例患者 GAD65 抗体阳性,其中 3 例 GAD65 抗体滴度 <2 IU/ml,而第 4 例抗体滴度为 33 IU/ml;曾患妊娠糖尿病组 3 例 GAD65 抗体阳性,2 例 GAD65 滴度 <2 IU/ml,另 1 例为 16 IU/ml,诊断为 1 型糖尿病,接受胰岛素治疗;正常对照组及随访对照组 GAD65 抗体均为阴性,见表 2。

2.3 甲状腺功能及甲状腺自身抗体的表达情况 4 组间平均 TSH 水平差异没有统计学意义。但曾患妊娠糖尿病组总体 TSH 水平异常的发生率显著高于

正常对照组、随访对照组及妊娠糖尿病组($P<0.05$)。与正常对照组相比,妊娠糖尿病组游离 T_4 水平差异没有统计学意义($P>0.05$)。两组游离 T_4 水平均较低,但仍处于正常范围,见表 2。

妊娠糖尿病组 15 例检测到 TPOAb,正常对照组 5 例,曾患妊娠糖尿病组 10 例。另外,妊娠糖尿病组 6 例,正常对照组 1 例,曾患妊娠糖尿病组 6 例同时检测到 TPOAb 及 TgAb。因此,甲状腺自身免疫异常的总发生率在曾患妊娠糖尿病组最高,达 27.8% (10/36)。只有 1 例患者同时有 GAD65 抗体及 TPOAb 阳性。

妊娠糖尿病组甲状腺自身免疫异常与 TSH 水平异常者同时存在的发生率为 3.8% (3/80),正常对照组 0,曾患妊娠糖尿病组二者同时存在的发生率最高,为 22.2% (8/36),随访对照组为 3.6% (1/28),见表 2。

2.4 甲状腺自身抗体与血糖水平的相关性 甲状腺自身抗体阳性与持续存在葡萄糖代谢异常呈正相关。本研究中曾患妊娠糖尿病组 47.2% (17/36)发

表 1 4 组一般临床资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	产后时间(月)	OGTT 时体重指数(kg/m ²)	随访时体重指数(kg/m ²)	空腹血糖(mmol/L)
正常对照组	36	28.6 \pm 3.8	—	24.09 \pm 3.23	—	4.26 \pm 0.41
妊娠糖尿病组	80	34.2 \pm 3.3	—	26.14 \pm 2.26 ^a	—	7.59 \pm 2.02 ^a
随访对照组	28	41.3 \pm 6.8	18~96	—	21.23 \pm 1.25	4.53 \pm 0.32
曾患妊娠糖尿病组	36	40.4 \pm 5.7	18~120	26.87 \pm 2.15 ^a	22.09 \pm 1.28	5.27 \pm 0.49

组别	例数	餐后 2 h 血糖(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
正常对照组	36	5.77 \pm 1.26	4.86 \pm 0.63	0.85 \pm 0.40	1.88 \pm 0.27	2.58 \pm 0.48
妊娠糖尿病组	80	9.26 \pm 1.40 ^a	4.46 \pm 0.71	1.28 \pm 0.84	1.22 \pm 0.23	2.65 \pm 0.69
随访对照组	28	6.13 \pm 1.03	4.59 \pm 0.31	1.05 \pm 0.74	1.96 \pm 0.45	2.46 \pm 0.54
曾患妊娠糖尿病组	36	6.57 \pm 1.84	4.71 \pm 0.93	1.63 \pm 0.80	1.57 \pm 0.46	2.39 \pm 0.73

注: HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; 与正常对照组相比, ^a $P<0.05$

表 2 4 组甲状腺功能及相关抗体比较

组别	例数	GAD65 抗体阳性 [n(%)]	FT ₄ (ng/dl)	TSH (mIU/L) ^a	TSH <0.3 mIU/L [n(%)]
正常对照组	36	0	10.71 \pm 1.16	1.73(0.46,3.95)	2(8.3)
妊娠糖尿病组	80	4(5.0)	10.58 \pm 1.68	1.82(0.56,4.13)	7(8.8)
随访对照组	28	0	12.87 \pm 2.19	1.92(0.63,4.65)	2(7.1)
曾患妊娠糖尿病组	36	3(8.3)	13.00 \pm 2.71	1.79(0.32,4.28)	5(13.9)
F 值/ χ^2 值		11.663	0.277	0.869	0.448
P 值		0.001	0.842	0.465	0.503

组别	例数	TSH >5.0 mIU/L [n(%)]	TSH 异常 [n(%)]	甲状腺抗体阳性 [n(%)]	TSH 异常及甲状腺抗体异常 [n(%)]
正常对照组	36	2(8.3)	4(11.1)	5(13.9)	0
妊娠糖尿病组	80	3(3.8)	10(12.5)	15(18.8)	3(3.8)
随访对照组	28	1(3.6)	3(10.7)	3(10.7)	1(3.6)
曾患妊娠糖尿病组	36	4(11.1)	9(25.0)	10(27.8)	8(22.2)
F 值/ χ^2 值		0.765	5.925	7.459	8.766
P 值		0.382	0.015	0.035	0.003

注: ^a: 中位数(2.5 分位, 97.5 分位); OGTT: 口服葡萄糖耐量试验; GAD65: 谷氨酸脱羧酶 65; FT₄: 游离 T_4 ; TSH: 促甲状腺激素

生糖代谢异常(包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病、糖耐量减低及空腹血糖受损)。甲状腺抗体阳性组 60.0%(6/10)出现糖代谢异常,而甲状腺抗体阴性组 42.3%(11/26)有糖代谢异常,但组间差异没有统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 曾患妊娠糖尿病组随访时葡萄糖代谢异常情况[n(%)]

组别	例数	糖代谢正常	1 型糖尿病	2 型糖尿病	糖耐量减低	空腹血糖受损
甲状腺抗体阳性组	10	4(40.0)	1(10.0)	2(20.0)	2(20.0)	1(10.0)
甲状腺抗体阴性组	26	15(57.7)	1(3.8)	2(7.7)	8(30.8)	-

3 讨论

Ryckman 等^[4]研究显示,与正常对照相比,妊娠糖尿病患者甘油三酯水平升高,但总胆固醇及低密度脂蛋白-胆固醇没有变化。妊娠期血脂异常可能与母体胰岛素抵抗、妊娠糖尿病等有关,但机制尚不明确。由于甲状腺功能异常也与血脂异常有一定关系,因此本研究对妊娠糖尿病患者的血脂进行了检测,结果并没有发现妊娠糖尿病患者与正常对照者之间存在差异。

妊娠糖尿病患者胰腺自身免疫异常的发病率很高,且有种族及地理差异。本研究观察人群中 5.0%(4/80)有 GAD65 抗体阳性,与先前的研究结果一致^[5]。本研究只选择了 GAD65 是因为其在迟发型成人自身免疫性糖尿病中的诊断敏感性最高,因此有助于鉴别该类患者。

先前有研究观察妊娠糖尿病患者甲状腺自身免疫异常的情况,但未发现妊娠糖尿病患者甲状腺自身免疫异常情况增加^[6]。同时,对妊娠糖尿病患者甲状腺功能的研究也显示,与正常对照组相比,甲状腺功能没有差异^[7]。

本研究显示妊娠糖尿病组与正常对照组相比,甲状腺自身抗体阳性发生率差异有统计学意义($P<0.05$)。妊娠糖尿病患者平均 TSH 水平与正常对照组差异没有统计学意义,两组患者 TSH 水平异常的发生率相似($P>0.05$)。同时,游离 T_4 水平也没有明显差异($P>0.05$)。因此,与正常对照组相比,妊娠糖尿病组甲状腺功能没有差异,但甲状腺自身免疫异常的发生有差异。

对于先前发生妊娠糖尿病的患者甲状腺自身免疫异常的报道不多。本研究通过对产后女性随访发现,与随访对照组相比,曾患妊娠糖尿病组甲状腺自身抗体阳性的发生率明显增加($P<0.05$)。

自身免疫性糖尿病及其他器官特异性自身免

疫性疾病之间存在相关关系,本研究中只有 1 例女性同时有胰腺及甲状腺自身免疫抗体。慢性自身免疫性甲状腺炎及 2 型糖尿病与普通抗原有关,后者存在于胰岛 β 细胞及甲状腺滤泡细胞。近来研究显示,甲状腺滤泡上皮细胞培养液中葡萄糖水平增加至 10 mmol/L,可上调 I 类主要组织相容性抗原的表达。因此认为其导致了甲状腺滤泡上皮细胞变为抗原提呈细胞,克服自身免疫耐受^[8]。表明主要组织相容性复合物分子水平升高,增加了甲状腺自身抗体的出现,触发了甲状腺自身免疫反应。

本研究观察到妊娠时或产后高血糖均可导致自身免疫紊乱。因此,在诊断为妊娠糖尿病初期就应该评估甲状腺自身免疫的情况。

本研究的不足之处是样本数不够大,因此还需更大样本的研究来证实。另外,本研究中也无法排除产后高血糖进一步促进甲状腺自身免疫性疾病的发生。因此,还需进一步大样本的研究来证实。

参 考 文 献

[1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 2011, 34(Suppl 1):S62-S69.

[2] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Lancet, 2009, 373(9677):1773-1779.

[3] Chubb SA, Davis WA, Inman Z, et al. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 62(4):480-486.

[4] Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, et al. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. BJOG, 2015, 122(5):643-651.

[5] Murgia C, Orrù M, Portoghese E, et al. Autoimmunity in gestational diabetes mellitus in Sardinia: a preliminary case-control report [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2008, 6:24.

[6] Agarwal MM, Dhatt GS, Punnoose J, et al. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus [J]. Gynecol Endocrinol, 2006, 22(5):261-266.

[7] Shahbazian H, Shahbazian N, Rahimi Baniani M, et al. Evaluation of thyroid dysfunction in pregnant women with gestational and pre-gestational diabetes [J]. Pak J Med Sci, 2013, 29(2):638-641.

[8] Napolitano G, Bucci I, Giuliani C, et al. High glucose levels increase major histocompatibility complex class I gene expression in thyroid cells and amplify interferon-gamma action [J]. Endocrinology, 2002, 143(3):1008-1017.

(收稿日期:2015-03-16)