

# 孕期尿碘、TPOAB、FT<sub>4</sub>、TSH 与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗的相关性分析

邓琼 黄利川 陈春丽\* 黄礼慈 廖风华

(佛山市南海区第四人民医院 产科, 广东 佛山 528211)

**【摘要】目的** 探讨妊娠期糖尿病患者孕期尿碘、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAB)、游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)、促甲状腺激素(TSH)水平变化与胰岛素抵抗的关系。**方法** 选取2016年3月至2018年2月在本院常规产前检查的52例妊娠期糖尿病患者(妊娠期糖尿病组),正常糖耐量孕妇60例(正常糖耐量组)为研究对象。检测两组尿碘、TPOAB、FT<sub>4</sub>、TSH水平,用HOMA公式计算各组胰岛素抵抗指数,分析其相关性。**结果** 观察组FBG(5.13±1.76)mmol/L,2hPG为(8.22±1.03)mmol/L、HbA1C为(5.97±0.35)%、空腹胰岛素为(14.38±2.75)mIU/L,胰岛素抵抗为(3.93±0.94),高于对照组,组间比较显著差异( $P<0.05$ )。观察组尿碘为(134.2±13.8) $\mu$ g/L、TPOAB为(7.38±0.81)IU/ml、FT<sub>4</sub>为(5.27±0.35)pmol/L、TSH为(2.63±0.40)mIU/L,尿碘、FT<sub>4</sub>低于对照组,TPOAB、TSH高于对照组,组间比较显著差异( $P<0.05$ )。观察组血清TNF- $\alpha$ 为(2.53±0.31) $\mu$ g/ml、CRP为(7.42±1.10)mg/L、IL-6为(315.03±21.57) $\mu$ g/ml、IL-17为(216.59±19.83)pg/ml,高于对照组,组间比较显著差异( $P<0.05$ )。根据Spearman法分析,尿碘、FT<sub>4</sub>水平与FBG、2hPG、HbA1C、胰岛素抵抗呈负相关( $P<0.05$ ),TPOAB、TSH与FBG、2hPG、HbA1C、胰岛素抵抗呈正相关( $P<0.05$ );CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17与尿碘、FT<sub>4</sub>、TPOAB、TSH水平具有相关性( $P<0.05$ )。**结论** 甲状腺功能亢进与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗密切相关,可能参与妊娠期糖尿病的发生。

**【关键词】** 妊娠期糖尿病;尿碘;甲状腺功能;胰岛素抵抗;相关性

**【中图分类号】** R817 **【文献标识码】** A

**【Abstract】 Objective** To probe into the relationship between the changes of urinary iodine, thyroid peroxidase antibody (TPOAB), free thyroxine (FT<sub>4</sub>) and thyroid stimulating hormone (TSH) in patients with gestational diabetes. **Method** 52 cases of patients with gestational diabetes (gestational diabetes group) and 60 cases of pregnant women with normal glucose tolerance (normal glucose tolerance group) and who underwent the routine prenatal examination in our hospital from March, 2016 to February 2018 were selected as the research objects. Then the levels of urine iodine, TPOAB, FT<sub>4</sub> and TSH of two groups were detected, and the insulin resistance index of each group were calculated by HOMA formula, and the correlation were analyzed. **Results** In the observation group, the FBG was (5.13±1.76) mmol/L, 2hPG was (8.22±1.03) mmol/L, HbA1C was (5.97±0.35)%, fasting insulin was (14.38±2.75) mIU/L, and insulin resistance was (3.93±0.94), which was higher than those in the control group, and there was significant difference between the groups ( $P<0.05$ ). In the observation group, the urinary iodine was (134.2±13.8) g/L, TPOAB was (7.38±0.81) IU/ml, FT<sub>4</sub> was (5.27±0.35) pmol/L, TSH was (2.63±0.40) mIU/L, the urinary iodine and FT<sub>4</sub> were lower than those in the control group, the TPOAB and TSH were higher than those in the control group, and there was significant difference between the

two groups ( $P < 0.05$ ). In the observation group, the serum TNF- $\alpha$  was  $(2.53 \pm 0.31)$  g/ml, CRP was  $(7.42 \pm 1.10)$  mg/L, IL-6 was  $(315.03 \pm 21.57)$  g/ml, IL-17 was  $(216.59 \pm 19.83)$  pg/ml, which was higher than those in the control group, and there was significant difference between the groups ( $P < 0.05$ ). According to Spearman analysis, the urinary iodine and FT<sub>4</sub> levels were negatively correlated with FBG, 2hPG, HbA1C and insulin resistance ( $P < 0.05$ ). And the TPOAB and TSH were positively correlated with FBG, 2hPG, HbA1C and insulin resistance ( $P < 0.05$ ). The CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-17 were correlated with urinary iodine, FT<sub>4</sub>, TPOAB and TSH levels ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The hyperthyroidism is closely related to insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus, which it may be involved in the occurrence of gestational diabetes.

**【Key words】** gestational diabetes mellitus; urinary iodine; thyroid function; insulin resistance; correlation

妊娠是女性自然的生物学过程,但是妊娠期女性由于神经生理、内分泌、免疫、器官功能等发生变化,使得机体处于特殊的生理状态,容易受饮食、环境等因素的影响,诱发妊娠期糖尿病<sup>[1]</sup>。胰岛素抵抗,即受体后部位对胰岛素的生物反应灵敏度下降,其存在会使心脏负荷加重、机体耗氧量增加、胎盘血流量减少等,使孕妇处于不良健康状态,容易诱发各种产科并发症的发生,并导致产后出血、新生儿窒息等不良妊娠结局<sup>[2,3]</sup>。研究表明<sup>[4,5]</sup>,甲状腺激素作为胰岛素的拮抗剂,其生理范围内的波动可能与胰岛素的敏感性存在相关性,而与甲状腺功能正常人群相比,甲状腺功能亢进症患者更易发生胰岛素抵抗,本研究探讨妊娠期糖尿病患者孕期尿碘、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-AB)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT<sub>4</sub>)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平变化与胰岛素抵抗的关系,为改善母婴结局提供依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2016年3月至2018年2月本院收治的52例妊娠期糖尿病孕妇(观察组)、60例正常妊娠产妇(对照组)作为研究对象。纳入标准如下:①足月妊娠孕妇,无胎膜早破,胎儿为单胎头位,未见头盆不称、胎位不正、胎儿窘迫等现象的发生;②妊娠期糖尿病孕妇符合GDM的诊断标准<sup>[6]</sup>;③对照组为产科确诊的正常妊娠孕妇。排除标准:①糖尿病合并妊娠;②合并贫血、甲亢等其他内科疾病;③合并妊娠期高血压疾病,心脏、肾脏和

肝脏等病史;④胎儿有先心病。

观察组(52例):年龄31~41岁,平均年龄 $(34.5 \pm 4.9)$ 岁;BMI 23~25 kg/m<sup>2</sup>,平均 $(24.2 \pm 0.9)$  kg/m<sup>2</sup>;孕周 37<sup>+6</sup>~41<sup>+6</sup>周,平均 $(39.8 \pm 1.6)$ 周。对照组(60例):年龄30~40岁,平均年龄 $(33.9 \pm 4.8)$ 岁;BMI 24~26 kg/m<sup>2</sup>,平均 $(25.2 \pm 0.5)$  kg/m<sup>2</sup>;孕周 37<sup>+5</sup>~41<sup>+6</sup>周,平均 $(39.9 \pm 1.4)$ 周。资料统计提示,两组患者上述指标间均不存在较大的差异( $P > 0.05$ ),符合对照研究的客观要求。本研究经本院伦理委员会审核同意。

1.2 方法 观察组患者均接受常规降糖治疗,包括医学饮食干预、适宜运动、健康宣教、皮下注射胰岛素等。

充分消毒后,于肘正中静脉采集患者晨起空腹静脉血4ml,置于未加见抗凝剂的洁净玻璃试管内,静置30分钟,3000 r/min离心10 min(离心半径8 cm)分离血清待检,同时收集孕妇随意1次尿样。

1.2.1 糖代谢指标检测 包括空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、餐后2小时血糖(2h plasma glucose, 2hPBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1C)、空腹胰岛素水平,采用瑞士豪夫迈·罗氏公司生产的ACCU-CHEK血糖仪测定及葡萄糖氧化酶法测定,胰岛素抵抗指数(IR) = 空腹胰岛素 × 空腹血糖 / 22.5。采用电化学分析法测定甲状腺激素水平。

1.2.2 尿碘及甲状腺功能指标 采用电化学分析法测定TPOAB、FT<sub>4</sub>、TSH,采用砷铈催化分光光度法检测尿碘水平。

1.2.3 炎症反应因子检测 ①血清 $\alpha$ -肿瘤坏死因

子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17):取血清采用酶联免疫吸附试验进行 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 检测,仪器为南京德铁 HBS-1096C 酶标仪、北京普天 PT-9602 全自动洗板机,试剂盒由上海博湖生物科技发展有限公司提供。②血清 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP):空腹抽取研究对象静脉血 3ml,离心分离血清,取血清采用免疫速率散射比浊法进行检测,日本 OLYMPUS 光学株式会社 AU2700 全自动生化分析仪,试剂盒由北京九强生物技术股份有限公司提供。

1.3 观察指标 比较两组糖代谢指标、尿碘及甲状

腺功能指标、炎症反应因子水平,采用 Spearman 相关分析尿碘及甲状腺功能指标与胰岛素抵抗的相关性。

1.4 统计学方法 采取统计学软件 SPSS22.0 对上述患者各项记录数据进行分类和汇总处理。采用  $t$  检验或者  $\chi^2$  检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 两组糖代谢指标分析 观察组 FBG( $5.13 \pm 1.76$ ) mmol/L, 2hPG 为 ( $8.22 \pm 1.03$ ) mmol/L、HbA1C 为 ( $5.97 \pm 0.35$ )%、空腹胰岛素为 ( $14.38 \pm 2.75$ ) mIU/L, 胰岛素抵抗为 ( $3.93 \pm 0.94$ ), 高于对照组, 组间比较显著差异 ( $P < 0.05$ ), 结果见表 1。

表 1 两组血糖指标比较

组别	FBG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1C(%)	空腹胰岛素(mIU/L)	胰岛素抵抗
观察组(52例)	$5.13 \pm 1.76$	$8.22 \pm 1.03$	$5.97 \pm 0.35$	$14.38 \pm 2.75$	$3.93 \pm 0.94$
对照组(60例)	$4.32 \pm 1.36$	$6.48 \pm 1.37$	$4.75 \pm 0.61$	$10.38 \pm 2.15$	$2.07 \pm 0.57$
$t$	1.607	3.449	2.792	6.139	3.018
$P$	0.040	0.013	0.020	0.000	0.015

2.2 两组尿碘及甲状腺功能指标比较 观察组尿碘为 ( $134.2 \pm 13.8$ )  $\mu\text{g/L}$ 、TPOAB 为 ( $7.38 \pm 0.81$ ) IU/ml、FT<sub>4</sub> 为 ( $5.27 \pm 0.35$ ) pmol/L、TSH 为

( $2.63 \pm 0.40$ ) mIU/L, 尿碘、FT<sub>4</sub> 低于对照组, TPOAB、TSH 高于对照组, 组间比较显著差异 ( $P < 0.05$ ), 结果见表 2。

表 2 两组尿碘及甲状腺功能指标比较

组别	尿碘( $\mu\text{g/L}$ )	TPOAB(IU/ml)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)	TSH(mIU/L)
观察组(52例)	$134.2 \pm 13.8$	$7.38 \pm 0.81$	$5.27 \pm 0.35$	$2.63 \pm 0.40$
对照组(60例)	$206.8 \pm 21.5$	$5.00 \pm 0.43$	$8.10 \pm 0.62$	$2.19 \pm 0.27$
$t$	12.106	5.916	4.528	1.446
$P$	0.000	0.004	0.009	0.043

2.2 两组血清炎症反应因子水平比较 观察组血清 TNF- $\alpha$  为 ( $2.53 \pm 0.31$ )  $\mu\text{g/ml}$ 、CRP 为 ( $7.42 \pm 1.10$ ) mg/L、IL-6 为 ( $315.03 \pm 21.57$ )  $\mu\text{g/ml}$ 、IL-17

为 ( $216.59 \pm 19.83$ ) pg/ml, 高于对照组, 组间比较显著差异 ( $P < 0.05$ ), 结果见表 3。

表 3 两组血清炎症反应因子水平比较

组别	TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	CRP(mg/L)	IL-6( $\mu\text{g/ml}$ )	IL-17(pg/ml)
观察组(52例)	$2.60 \pm 0.29$	$7.51 \pm 1.09$	$314.7 \pm 21.6$	$217.1 \pm 20.5$
对照组(60例)	$1.51 \pm 0.27$	$2.48 \pm 0.62$	$145.1 \pm 11.2$	$109.8 \pm 11.4$
$t$	1.801	8.012	15.946	14.779
$P$	0.033	0.000	0.000	0.000

2.4 尿碘及甲状腺功能指标与糖代谢的相关性分析 根据 Spearman 法分析, 尿碘、FT<sub>4</sub> 水平与 FBG、2hPG、HbA1C、胰岛素抵抗呈负相关 ( $P < 0.05$ ), TPOAB、TSH 与 FBG、2hPG、HbA1C、胰岛

素抵抗呈正相关 ( $P < 0.05$ ); CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17 与尿碘、FT<sub>4</sub>、TPOAB、TSH 水平具有相关性 ( $P < 0.05$ )。结果见表 4、表 5。

表4 尿碘及甲状腺功能指标与糖代谢的相关性分析( $r, P$ )

	FBG	2hPG	HbA1C	胰岛素抵抗
尿碘	-0.572, 0.000	-0.701, 0.000	-0.824, 0.000	-0.757, 0.000
TPOAB	0.603, 0.000	0.714, 0.000	0.891, 0.000	0.773, 0.000
FT <sub>4</sub>	-0.580, 0.000	-0.703, 0.000	-0.849, 0.000	-0.762, 0.000
TSH	0.514, 0.001	0.642, 0.000	0.786, 0.000	0.688, 0.000

表5 尿碘及甲状腺功能指标与炎症因子水平的相关性分析( $r, P$ )

	TNF- $\alpha$	CRP	IL-6	IL-17
尿碘	-0.558, 0.000	-0.667, 0.000	-0.834, 0.000	-0.713, 0.000
TPOAB	0.574, 0.000	0.658, 0.000	0.726, 0.000	0.657, 0.000
FT <sub>4</sub>	-0.581, 0.000	-0.663, 0.000	-0.730, 0.000	-0.661, 0.000
TSH	0.602, 0.000	0.715, 0.000	0.693, 0.000	0.674, 0.000

### 3 讨论

妊娠期糖尿病是指妊娠首次发现或发生的糖代谢异常,其发生率为1%~5%<sup>[7]</sup>。胰岛 $\beta$ 细胞分泌胰岛素来维持血糖稳定的能力,胰岛素的敏感细胞对葡萄糖摄取、利用的抵抗(胰岛素抵抗),导致生理剂量的胰岛素无法发挥其正常作用,是妊娠期糖尿病发生的重要生理学基础。妊娠期糖尿病患者处于高血糖水平状态,其体内血糖可以通过胎盘转运至胎儿,从而使得胎儿血糖水平随之升高,但是患者体内的胰岛素却不能通过胎盘进入胎儿体内,当胎儿持续处于高血糖水平状态时,其在生长发育过程中就会发生心脏结构以及功能的改变,如心肌细胞尤其是室间隔心肌细胞的增生、肥大,继而发生心肌不均匀性肥厚,心肌顺应性下降,心脏收缩、舒张功能随之受损,甚至发生心脏畸形<sup>[8]</sup>。此外,妊娠期糖尿病产妇发生妊娠期高血压疾病、胎盘早剥、羊水过多、脑血管意外、泌尿生殖系统感染、产程延长及产后出血、胎儿性难产及软产道损伤的风险显著增加<sup>[9]</sup>。

甲状腺合成分泌的甲状腺激素( $T_3$ 、 $T_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH等),其中TSH是对甲状腺激素改变反应最灵敏的激素,由促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)作用于腺垂体、由腺垂体合成释放, $FT_3$ 、 $FT_4$ 是了解甲状腺功能最基本的检测指标,研究表明,甲状腺激素对人体正常生长发育和代谢具有重要调节作用,能够调节三大营养物质代谢、促进骨骼生长、促进神经系统发育

等。大量研究证实<sup>[10-12]</sup>,甲状腺激素参与调节肝脏糖异生,脂质生成和分解,促进小肠对糖的吸收等,是调节葡萄糖稳态的重要激素,甲状腺激素紊乱与胰岛素抵抗密切相关,白利青等<sup>[13]</sup>证实 $FT_3$ 是胰岛 $\beta$ 细胞保护因素,王艳艳等<sup>[14]</sup>报道促甲状腺激素的水平与胰岛素抵抗程度呈相关性。本研究中相较于正常妊娠孕妇,妊娠期糖尿病孕妇尿碘、TPOAB、 $FT_4$ 、TSH水平具有显著变化,进一步研究证实,尿碘、TPOAB、 $FT_4$ 、TSH水平与FBG、2hPG、HbA1C、胰岛素抵抗具有相关性,提示妊娠期糖尿病孕妇存在甲状腺激素水平的紊乱,其与胰岛素抵抗发生密切相关。分析其机制,可能是胰岛素与甲状腺激素在细胞及分子水平上有相似的作用位点,从而使胰岛素对外周组织中葡萄糖反应和摄取能力低下导致胰岛素抵抗发生。

CRP属于非特异性免疫的组成机制部分,在炎症反应中具有重要作用,与炎症反应程度呈正相关性,正常CRP参考值小于或等于10mg/L,而CRP在10~50mg/L提示轻度炎症,50~100mg/L提示病情较重、炎症程度高,大于100mg/L提示病情严重,CRP浓度水平增高可以在一定程度上提示患病的潜在性风险指数。TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-17主要由巨噬细胞、T细胞、B细胞等多种细胞产生,能使激活B细胞前体产生抗体,与集落刺激因子共同作用下促进骨髓瘤细胞的生长与分化,并加强KB细胞裂解作用,进而调节免疫应答、造血功能和急性期反应。妊娠本身是一种特定的免疫和炎症反应状态,糖尿病导致孕妇血液长时期处于高糖状态,高密度

的血液与体液之间保持高渗透压状态,对毛细血管壁造成伤害,同时高血糖诱发氧化/抗氧化失衡过程中出现的活性氧激活核因子KB等物质,该类物质能调控与诱导组织相关的酰基转移酶应激性失活,影响肾小球滤过,造成体内碘元素缺乏,致使甲状腺功能紊乱<sup>[15,16]</sup>,本研究中,炎症因子与尿碘、FT<sub>4</sub>、TPOAB、TSH水平具有相关性,与文献报道<sup>[17]</sup>的TSH可能通过影响炎症细胞因子分泌而促进胰岛素抵抗的发生和发展相一致。

综上所述,甲状腺功能亢进与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗密切相关,可能参与妊娠期糖尿病的发生。

### 参 考 文 献

[1] 童珊珊,柳耀环,李慧亭. Betatrophin 与妊娠期糖尿病的研究进展[J]. 淮海医药,2017,35(4):501-503.

[2] 段燕. 妊娠期糖尿病对母儿的危害及预防[J]. 深圳中西医结合杂志,2016,26(17):194-195.

[3] 韦小丹. 妊娠期糖尿病血糖控制水平对母婴结局的影响研究[J]. 中国现代医生,2017,55(2):39-41.

[4] 许锦冰. 孕期尿碘、TPOAB、FT<sub>4</sub>、TSH与妊娠期糖尿病的相关性分析[J]. 中国现代药物应用,2017,11(23):12-14.

[5] Chaudhary LN, Khatiwada S, Gelal B, et al. Iodine and thyroid function status, and anti-thyroid peroxidase antibody among pregnant women in eastern Nepal[J]. J Nepal Health Res Counc., 2017, 15 (2): 114-119

[6] 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]. 中华围产医学杂志,2014,17(8):537-545.

[7] Gao F, Wang G, Wang L, et al. Phytosterol nutritional supplement improves pregnancy and neonatal complications of gestational diabetes mellitus in a double-blind and placebo-controlled clinical study[J]. Food Funct, 2017, 8(1):424-428.

[8] Trout KK, Homko CJ, Wetzel-Effinger L, et al. Macronutrient composition or social determinants? Impact on infant outcomes with gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Spectr, 2016, 29(2):71-78.

[9] Arslan D, Oran B, Vatansev H, et al. The usefulness of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and tissue doppler echocardiography for heart function in term infants born to mothers with gestational diabetes mellitus[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013, 26(17):1742-1748.

[10] 骆雪蓉,许韶荣,赵志敏. 妊娠期糖尿病与妊娠期甲状腺功能减退的相关性分析[J]. 黑龙江医药,2017,30(3):616-618.

[11] 陈爱月,李婕,李珠玉,等. 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[J]. 中山大学学报(医学科学版),2017,38(3):443-447.

[12] 顾成敏,陈妍华,冯敏,等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者抗甲状腺过氧化物酶抗体水平与妊娠结局的相关性[J]. 中国妇幼保健,2017,32(19):4631-4633.

[13] 白利青,宋娟,高彩云,等. 甲状腺功能亢进与糖代谢紊乱及胰岛β细胞功能异常、胰岛素抵抗的相关性[J]. 海南医学,2017,28(2):249-251.

[14] 王艳艳,张宗雪,彭娟. 甲状腺激素、C肽及胰岛素联合检测对评估老年2型糖尿病患者病情危重程度的价值[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(20):2906-2908.

[15] 卢薇,许小红,袁娟. 亚临床甲状腺功能减退与代谢综合征患者胰岛素抵抗及血清CRP的相关性[J]. 临床医学研究与实践,2016,1(22):10-11.

[16] 何亚萍,乔国昱,张蕊,等. 亚临床甲状腺功能减退合并妊娠期糖尿病孕妇血清NF-κB、IL-6、IL-8的水平分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(27):4628-4630.

[17] 何亚萍,乔国昱,靳颖,等. 亚甲减合并妊娠糖尿病孕妇TNF-α、IL-6、hs-CRP的表达及意义[J]. 中国热带医学,2015,15(7):893-894,900.

(收稿日期:2018-09-13)

编辑:宋文颖