

甲状腺相关激素与妊娠期糖尿病的研究进展

赵志佳¹ 陈筵明¹ 吴怡梵² 叶珂² 蒋静² 季林丹^{3,4*} 徐进^{1,4*}

(¹宁波大学医学院预防医学系, 宁波 315211; ²宁波大学医学院临床医学系, 宁波 315211;

³宁波大学医学院生物化学与分子生物学系, 宁波 315211; ⁴浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211)

摘要 甲状腺相关激素调控葡萄糖稳态, 在妊娠期易受母体激素水平变化的影响。研究发现甲状腺相关激素水平、甲状腺功能障碍与妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发生相关。此外, 甲状腺功能相关基因的遗传变异也会改变GDM发病风险。但目前上述三者参与GDM的具体病理机制仍不明确。该文将系统阐述甲状腺相关激素、甲状腺功能障碍及甲状腺功能相关易感基因遗传变异在GDM的病理机制中的作用, 为今后甲状腺功能相关GDM的综合防治提供依据。

关键词 甲状腺相关激素; 甲状腺功能障碍; 甲状腺功能相关基因; 妊娠期糖尿病

Research Progress of Thyroid-Related Hormones and Gestational Diabetes Mellitus

ZHAO Zhijia¹, CHEN Yanming¹, WU Yifan², YE Ke², JIANG Jing², JI Lindan^{3,4*}, XU Jin^{1,4*}

(¹Department of Preventive Medicine, Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China; ²Department of Clinical Medicine, Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China; ³Department of Biochemistry and Molecular Biology, Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China; ⁴Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology Technology Research, Ningbo 315211, China)

Abstract Thyroid-related hormones participate in the regulation of glucose homeostasis, and their levels could be significantly influenced by many maternal hormones during pregnancy. Studies have found that thyroid-related hormone levels and thyroid dysfunction are closely related to the occurrence of GDM (gestational diabetes mellitus). In addition, genetic variants in thyroid function-related genes may also affect the risk of GDM. However, the specific pathological mechanism of the aforementioned three aspects in GDM is still unclear. This review systematically described the roles of thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and genetic variation of thyroid function-related genes in the pathological mechanism of GDM, which may provide information for future prevention and treatment of thyroid function-related GDM.

Keywords thyroid-related hormone; thyroid dysfunction; thyroid function-related genes; gestational diabetes mellitus

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指在妊娠期首次发生或发现的糖代谢异常, 是最常见的妊娠期内分泌疾病之一^[1]。根据2019年

国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)全球糖尿病地图报告, 全球孕期糖耐量异常患病率为15.8%, 其中83.6%被诊断为GDM^[2]。GDM对母

收稿日期: 2021-11-17 接受日期: 2021-12-06

浙江省公益技术应用研究计划(批准号: LGF20H260009、LGF20H040005)、浙江省医药卫生科技计划(批准号: 2019KY648)、宁波市公益类科技计划(批准号: 2019C50097、2021JCGY020064)和浙江省新苗人才计划(批准号: 2021R405042)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0574-87609951, E-mail: jilindan@nbu.edu.cn; Tel: 0574-87609603, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn

Received: November 17, 2021 Accepted: December 6, 2021

This work was supported by Zhejiang Public Welfare Technology Application Research Program (Grant No.LGF20H260009, LGF20H040005), Zhejiang Medical and Health Science and Technology Program (Grant No.2019KY648), Ningbo Nonprofit Science and Technology Project (Grant No.2019C50097, 2021JCGY020064), and Zhejiang Ximmiao Project (Grant No.2021R405042)

*Corresponding authors. Tel: +86-574-87609951, E-mail: jilindan@nbu.edu.cn; Tel: +86-574-87609603, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn

亲和胎儿均会造成不良影响,近期效应是剖宫产、先兆子痫和羊水过多、死胎、巨大儿、新生儿低血糖等不良妊娠结局风险增加,远期效应是母亲和胎儿未来罹患2型糖尿病和肥胖的风险增加^[3]。孕妇年龄、种族、孕/产次、糖尿病家族史、超重、多胎、久坐和熬夜等因素已被证明会影响GDM的发生,其机制可能涉及胰岛 β 细胞损伤和组织胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、脂肪组织炎症、糖异生、氧化应激等病理过程,但GDM具体发病机制仍有待明确^[1]。

近年来,研究发现甲状腺相关激素和甲状腺功能与GDM的发生密切相关^[4]。甲状腺相关激素主要包括甲状腺激素(thyroid hormones, THs)和促甲状腺激素(thyrotropic hormone, TSH)。TSH可刺激THs生成,而THs也可负反馈调节TSH。它们直接或间接参与机体内多种代谢和细胞增殖过程,在细胞分化、生长和代谢中起着至关重要的作用^[5]。甲状腺相关激素维持孕母代谢需求和胎儿生长发育,并对胰岛 β 细胞的发育和成熟具有重要影响,可进一步影响血糖代谢和胰岛素抵抗水平^[4]。反之,甲状腺相关激素的水平也受到妊娠期间多种因素的影响。流行病学显示甲状腺功能障碍(thyroid dysfunction, TD)是妊娠期常见的内分泌疾病之一,包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、孤立性低甲状腺素血症、自身免疫性甲状腺疾病等^[6]。本综述将系统阐述孕期甲状腺相关激素和甲状腺功能与GDM发生之间的关系,

同时,分析甲状腺功能相关基因遗传变异与GDM的关联;为今后孕期甲状腺功能与GDM发生机制的研究提供依据,并为甲状腺功能异常相关的GDM的综合防治提供建议及思路。

1 甲状腺相关激素与GDM

甲状腺相关激素TSH和THs是机体内维持葡萄糖稳态的重要决定因素^[7]。孕期TSH和THs的水平不仅受年龄、种族、性别、体重指数和地区的影响,还会受正常妊娠时母体体内激素和代谢需求的影响^[6,8-9]。碘、硒、铁是甲状腺激素合成酶的必需微量元素,孕期对碘、硒、铁的需求增加和母体对这些微量元素的相对缺乏可能导致甲状腺激素合成酶数量减少,进而影响甲状腺激素合成。妊娠期特有的激素和胎盘分泌因子同样会影响甲状腺激素水平变化,如人绒毛膜促性腺激素(chorionic gonadotropin, hCG)的 α 亚单位与TSH结构具有同源性,可竞争性刺激下游甲状腺激素产生^[6,8-9]。一般情况下,TSH及THs随孕母机体激素和代谢的变化而表现出特定的变化趋势:妊娠早中期血清TSH随hCG水平的升高呈下降趋势,妊娠晚期逐渐回升至非妊娠水平。血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)和四碘甲状腺原氨酸(free thyroxine, FT₄)在孕早期上升,随后逐渐下降^[8]。研究表明,正常范围内的TSH和THs波动可通过增加葡萄糖浓度、炎症水平以及减少胰岛素分泌来增加GDM发生风险,其机制如图1所示^[7,10-11]。

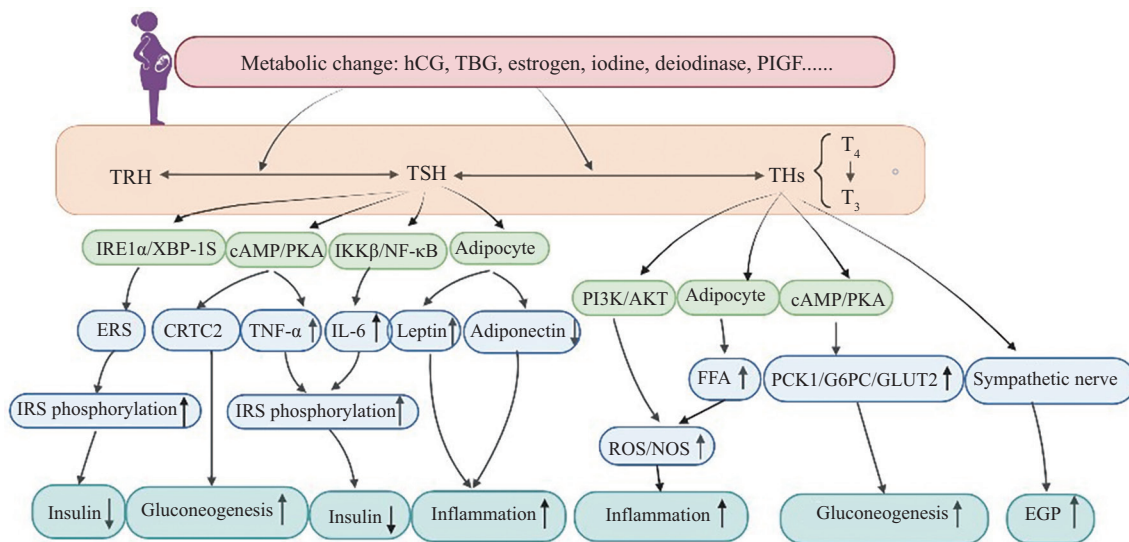


图1 TSH及THs对血糖代谢的影响

Fig.1 Effects of TSH and THs on glucose metabolism

1.1 TSH与GDM

TSH是垂体前层内膜区域促甲状腺释放的一种28 kDa糖蛋白,主要通过促甲状腺激素受体调节甲状腺功能^[5]。TSH在甲状腺疾病中的变化早于THs,是反映甲状腺功能改变最灵敏的指标^[8]。亚临床甲状腺功能减退症表现为THs正常情况下TSH异常升高,这说明TSH可独立于THs发挥作用。LENG等^[7]研究表明在甲状腺功能正常状态下,妊娠早期较高水平的TSH会增加GDM发病风险,其可能通过以下途径影响GDM发生风险:① TSH与促甲状腺激素受体结合后激活环磷酸腺苷/蛋白激酶A(acyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, cAMP/PKA)信号通路,刺激共激活因子2的表达进而上调肝糖异生^[12]。另外, TSH可激活肌醇酶1 α /X盒结合蛋白1通路引起内质网应激,使得胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)异位磷酸化,阻碍胰岛素信号转导,导致胰岛素分泌减少^[13];② TSH还可直接刺激脂肪细胞或通过cAMP/PKA通路产生肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α),并通过核因子 κ B通路诱导IL-6释放,增强机体氧化应激水平。同时, TNF- α 和IL-6会增加IRS异位磷酸化,减少胰岛素分泌^[14-15];③ TSH刺激脂肪细胞产生瘦素,同时减少脂联素的产生并抑制其抗炎作用,两者均使得机体氧化应激反应增强,增加机体IR促进GDM发生发展^[16]。综上所述, TSH水平升高可通过上调糖异生、增加机体炎性因子的产生、减少胰岛素分泌来增加GDM发生风险,机制可见图1。

1.2 THs与GDM

THs是一类主要负责调节新陈代谢的酪氨酸类激素,包括甲状腺素 T_4 和三碘甲状腺原氨酸 T_3 。血液中 T_3 和 T_4 主要以两种形式存在:90%以上THs与血浆蛋白结合,其余为游离状态即 FT_3 和 FT_4 。其中, FT_3 是甲状腺激素的活性形式,通过靶组织中碘甲状腺原氨酸脱碘酶对 FT_4 进行5'-脱碘衍生而来^[5,10]。甲状腺激素受体几乎在机体所有组织中均有表达,THs可通过与其受体结合或通过调节质膜转运方式诱导各种生物标志物如肌球蛋白、钙调蛋白、转录因子、脂肪生成酶等生成,进而调节机体血糖、血脂和蛋白质代谢^[5]。

正常生理范围内THs水平的波动也会影响GDM发生风险,研究表明 FT_3 升高与GDM呈正相关, FT_4 升高与GDM呈负相关^[10-11]。荟萃分析表明,妊

娠早期 FT_3 高四分位数组罹患GDM的风险是低四分位数组的4.25倍,妊娠中期为3.89倍^[11]。具体而言, THs主要是通过以下四个方面影响机体葡萄糖稳态:① THs与整合素 $\alpha v\beta 3$ 受体结合后激活下游磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号通路,进一步调节L-精氨酸转运蛋白的活性,刺激机体一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)和活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,进而导致内皮功能障碍,使得机体IR增加^[10]。② THs刺激游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)的生成,诱导ROS和NOS生成,增强机体氧化应激水平;此外, FFA还可增加IRS异位磷酸化,减少胰岛素分泌^[15,17]。③ THs通过cAMP/PKA通路激活 β -肾上腺素受体,增加儿茶酚胺的敏感性,并诱导肝脏中的磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基和葡萄糖转运蛋白2等产物的表达,增强糖异生^[15,18]。④ THs与甲状腺激素受体结合通过交感神经作用于肝脏,这种独立于血液循环的葡萄糖调节途径可显著增加内源性葡萄糖产生,加剧葡萄糖刺激性IR^[19-20]。由上可知, THs可通过增加葡萄糖水平和炎症水平来增加GDM发生风险,具体可见图1。

2 妊娠期甲状腺功能障碍与GDM

妊娠期间由于孕妇体内雌孕激素、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)、甲状腺结合球蛋白(thyroxine-binding globulin, TBG)等变化使 T_3 、 T_4 的水平增加将近50%,碘需求量和肾脏碘清除率也随母体代谢变化而增加。此时若孕母碘摄入缺乏或过量且机体无法及时调适,可能会导致TD的发生^[21-22]。TD是妊娠期间常见的内分泌疾病之一,各种TD类型患病率如表1所示^[21-22]。目前TD与GDM的关系仍存在争议,因此TD与GDM之间的关系和机制迫切需要阐明^[4,6,23]。

2.1 妊娠期甲状腺功能减退与GDM

甲状腺功能减退症是一种常见的妊娠期内分泌疾病,包括临床甲状腺功能减退(clinical hypothyroidism, CH)和亚临床甲状腺功能减退(subclinical hypothyroidism, SCH)。CH是指TSH升高,并伴有 FT_3 和/或 FT_4 降低。SCH是THs正常情况下TSH异常升高。妊娠期间碘缺乏、胎盘分泌因子增加均使THs分泌减少,而THs水平降低可负反馈增加TSH水平^[24]。现有研究显示CH患者发生GDM风险是正常孕妇的1.73倍, SCH患者GDM发生风险是正常

表1 妊娠期间各种甲状腺功能障碍患病率(根据参考文献[21-22]改编)

Table 1 The prevalence of thyroid dysfunction in pregnancy (adapted from references [21-22])

甲状腺功能障碍	患病率
Thyroid dysfunction	Prevalence
Clinical hypothyroidism	0.3%-1.5%
Subclinical hypothyroidism	3.5%-18.0%
Clinical hyperthyroidism	0.1%-0.5%
Subclinical hyperthyroidism	1.7%
Isolated maternal hypothyroxinaemia	2.0%-8.7%
Autoimmune thyroid disease	2.0%-17.0%

孕妇的1.54倍^[4],但SCH与GDM之间的关系仍存在争议。后续荟萃分析发现,SCH与GDM相关仅表现在甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TPOAb)阳性情况下^[23]。然而KENT等^[25]提出这一关联可能也与疾病的诊断标准相关:当使用诊断临界值TSH>4.0 mIU/L时,不论TPOAb是否为阳性,SCH均与GDM相关。因此,我们推测当以TSH>4.0 mIU/L为诊断标准时,无论是什么状态下的甲减均会增加GDM发生风险。其可能的机制包括:①葡萄糖水平升高时甲减患者TSH浓度异常升高,通过前述TSH导致机体糖异生、IR和氧化应激机制增加GDM发病风险。②IR增强,甲减状态下外周血流减少,外周组织对胰岛素敏感性降低^[26-27]。此外,甲减状态下外周组织葡萄糖转运体4质膜转位受损,葡萄糖吸收延迟,利用率降低;且随着肾上腺素能活性降低,葡萄糖降解率降低,上述过程导致葡萄糖水平增加的同时可进一步加剧IR^[26-27]。③低水平THs降低脂蛋白脂酶活性,导致血清中甘油三酯水平增加,促进GDM发生发展^[16]。由此可见,甲减时外周IR增强和TSH异常升高可导致血糖代谢紊乱,从而增加GDM发生风险。

2.2 妊娠期甲状腺功能亢进与GDM

妊娠期甲状腺功能亢进包括临床甲亢和亚临床甲亢。临床甲亢是指FT₃和/或FT₄水平升高,TSH水平降低;亚临床甲亢是指TSH降低但THs正常^[6]。妊娠期甲状腺功能亢进主要是由格雷夫斯病和妊娠短暂性甲状腺毒症导致的^[21]。研究表明,甲亢与IR等糖代谢异常增加有关,故也会增加GDM发病风险^[4]。

甲亢增加GDM发生风险主要有以下四点原因:①IR增强,甲亢状态下肝脏内源性葡萄糖的增加降低肝脏组织对胰岛素的敏感性,增强肝脏IR诱使机体血糖代谢紊乱^[26]。高水平THs上调肝脏葡

萄糖转运体2,刺激糖异生,进一步增强肝脏IR^[26]。②甲亢刺激胰岛素样生长因子结合蛋白1(insulin-like growth factor binding protein 1,IGFBP-1)产生,IGFBP-1参与机体葡萄糖平衡。JENKINS等^[28]发现,甲亢患者中高水平IGFBP-1可抑制胰岛素样生长因子的生物活性和上调生长激素水平,进一步促进糖原分解使机体出现葡萄糖不耐受。③葡萄糖水平升高,甲亢时机体代谢增强,胰岛素受体数目增加,胰岛素的降解率和清除率随之增加^[27]。此外,高水平的FT₃可以通过胰岛素受体底物-1/磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路抑制β细胞中的胰岛素信号转导,诱导β细胞内质网应激致使β细胞凋亡,使得胰岛素分泌减少^[29]。④甲亢患者中脂质溶解增强,FFA、IL-6及TNF-α等物质分泌增加,导致机体氧化应激^[30]。

据上所述,甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进均可通过增加机体IR及氧化应激水平引起GDM发生风险增加。但两者病理机制存在差异,甲减主要是因为外周IR增强,TSH水平异常升高所致氧化应激;甲亢则主要是因为肝脏IR增强,THs水平异常升高所致氧化应激。两者与GDM关系机制详见表2。

2.3 自身免疫性甲状腺疾病与GDM

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease,AITD)是最常见的自身免疫性疾病之一。AITD的标志是甲状腺过氧化物酶(TPOAb)或甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibodies,TGAb)阳性。在妊娠期间,碘缺乏或碘过量、铁缺乏、硒缺乏等微量元素水平异常均可导致AITD的发生:碘缺乏会导致甲状腺抗原从异常的腺体中释放,导致循环中甲状腺抗体增加;而过量摄入碘则会增加甲状腺细胞上细胞间黏附分子-1的表达,加速细胞浸润和炎症发生;铁缺乏和硒缺乏更易导致机体炎症状态^[9]。

表2 甲状腺功能减退和亢进与GDM机制比较

病理机制	甲状腺功能减退	甲状腺功能亢进
Pathological mechanism	Hypothyroidism	Hyperthyroidism
Insulin resistance, IR↑	IR of peripheral tissues: glucose trans- porters type 4, GLUT4↓→insulin sensi- tivity↓	Hepatic IR: endogenous glucose produc- tion↑; degradation of insulin↑; β cell apoptosis↑
Oxidative stress↑	TSH↑→TNF-α, IL-6↑	THs↑→TNF-α, IL-6↑

↑代表升高; ↓代表下降。
↑ means increase; ↓ means decrease.

TPOAb阳性是GDM的独立预测因子, TPOAb阳性罹患GDM的风险增加65%, TGAb阳性罹患GDM的风险增加88%^[4]。另外有研究数据显示, SCH孕妇罹患GDM风险是正常人的1.78倍, 而SCH合并TPOAb阳性孕妇罹患GDM风险增长至正常人的3.22倍, 因此, AITD孕妇罹患GDM风险显著高于正常孕妇^[23]。进一步研究表明, AITD患者自身促炎细胞因子IL-1β、IL-6以及促炎趋化因子、趋化因子配体3显著上调。同时, IL-1β还可继续激活下游细胞凋亡信号通路, 使胰岛β细胞功能受损, 引起胰岛素分泌减少并加重由免疫异常状态引起的IR^[31]。临床上, AITD通常也与其他自身免疫性疾病共存, 进一步刺激机体炎症反应, 增加机体IR^[21]。此外, 研究发现, TPOAb阳性也是妊娠期甲减和甲亢的重要危险因素, 还可间接通过甲减和/或甲亢增加GDM的发生^[21]。因此, AITD主要增加机体免疫炎症反应使得GDM风险增加。

2.4 妊娠期孤立性低甲状腺素血症与GDM

孤立性低甲状腺素血症(isolated maternal hypothyroxinaemia, IMH)指TSH水平在正常范围内(<2.5 mIU/L), TPOAb阴性, FT₄水平低于参考值的10%或低于第5百分位数值(即在妊娠早期低于1.01 ng/dL)^[22,32]。IMH可增加GDM的发病风险, 其罹患GDM的风险是正常孕妇的1.45倍^[4]。目前, IMH的病因尚未明确, 可能与碘缺乏、肥胖以及促血管生成因子和抗血管生成因子比例失衡有关, 其中碘缺乏是主要原因^[32]。研究发现, FT₄水平与体质指数呈负相关, FT₄水平降低反映机体能量摄入过剩和体质指数增加, 从而增加GDM发生风险^[18]。另外一项研究表明, 母体FT₄降低可能导致内皮功能障碍而显著增加GDM发病风险^[10]。一项毒理动物实验表明, IMH可降低过氧化物酶体增植物激活受体γ介导的下游基因表达, 同时降低葡萄糖转运体4的表达, 使得葡萄糖转运能力降低^[33]。

此外, IMH状态下磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路活性下降, 胰岛素分泌减少, 胰岛素敏感性降低, 可进一步增加GDM发生风险。

3 TD治疗与GDM

孕前TD会影响生育能力, 例如甲亢导致月经失调, 甲减导致排卵障碍, 而自身免疫性甲状腺疾病多与多囊卵巢综合征并存^[22]。因此, 2017年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南指出孕前治疗TD可提高妊娠成功率, 降低流产率, 通过降低孕产次数间接降低GDM发病风险, 并建议在服药保持甲状腺功能正常的女性和孕后TD患者在妊娠期间均要及时调整用药剂量, 保证TSH浓度处于正常范围值^[22]。但是孕后TD的不同治疗方案对GDM的影响仍不清楚。研究表明, 孕早期L-T₄治疗与未治疗和孕中期治疗相比会降低GDM发生风险, L-T₄治疗主要通过降低葡萄糖刺激性IR来改善机体胰岛素状态^[34]。动物实验发现, 外源性T₄治疗可上调肌肉单羧酸转运蛋白10、脱碘酶2、解偶联蛋白2、沉默调节蛋白1等mRNA的表达, 增加胰岛素分泌和其敏感性, 从而改善葡萄糖耐受不良和IR^[35]。但对于使用L-T₄治疗是否会显著降低GDM罹患率仍存在争议。ZHANG等^[36]发现, 在2.5 mIU/L<TSH<4.08 mIU/L时, L-T₄治疗会增加GDM发病风险, 这可能与过度治疗有关。而MARAKA等^[37]发现即使在TSH>4 mIU/L时使用L-T₄进行治疗, GDM发病风险也会增加。因此, 我们仍需要进一步研究以确定TD治疗对GDM的影响。

4 甲状腺功能相关基因与GDM

全基因组分析发现, 与甲状腺发育、甲状腺激素作用和转运等甲状腺激素代谢相关的基

因有 *GLIS3*、*NCOR1*、*TTR*、*SLCO1B1*、*DIO2*、*DIO3OS*、*FGF7*、*PDE8B*、*DET1*、*ITPK1*、*VEGFA*、*GLIS3*、*NF1A*、*MBIP*和*GLIS3TPO*等；此外，*FOXE1*、*VAV3*、*PDE10A*和*AADAT*基因遗传变异与甲状腺功能减退相关^[38]。例如，*DIO2*编码脱碘酶，*DIO2*单核苷酸密码子中苏氨酸突变为丙氨酸时，*DIO2*编码的脱碘酶比突变前降低了20%的葡萄糖糖处理率，增加机体IR水平^[39]。另外，研究发现*SLC16A2*和*SCL16A10*分别编码甲状腺激素转运蛋白单羧酸转运蛋白8(MCT8)和单羧酸转运蛋白10(MCT10)，MCT8缺失而使机体出现高FT₃和低FT₄状态，进而可通过上述氧化应激和糖异生过程增加GDM发病风险^[40]。此外，其他基因则可通过影响机体免疫状态、脂肪组织炎症、胰岛素分泌等来影响机体血糖代谢，但其具体机制仍有待进一步研究^[38]。

5 结论与展望

综上所述，妊娠期甲状腺激素水平波动、甲状腺功能障碍和甲状腺相关基因遗传变异均与GDM的发病风险相关，它们主要通过IR和氧化应激等病理过程促进GDM发生发展。因此，我们在孕前和孕中均需做好甲状腺相关疾病的预防，对患者及时治疗并定期检测其甲状腺相关激素水平。本研究为今后开展甲状腺相关激素、甲状腺功能障碍及甲状腺功能相关基因与GDM相关机制的研究提供思路，为不同TD类型的相应治疗方案制定及其对GDM的近远期影响评估、甲状腺功能相关基因的靶向治疗、甲状腺功能相关的GDM的综合防治提供理论依据。

参考文献 (References)

- [1] PLOWS J F, STANLEY J L, BAKER P N, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3342.
- [2] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- [3] SZMUILOWICZ E D, JOSEFSON J L, METZGER B E. Gestational diabetes mellitus [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(3): 479-93.
- [4] LUO J, WANG X, YUAN L, et al. Association of thyroid disorders with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2021, 73(3): 550-60.
- [5] YEN P M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action [J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(3): 1097-142.
- [6] KOREVAAR T I M, MEDICI M, VISSER T J, et al. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(10): 610-22.
- [7] LENG J, LI W, WANG L, et al. Higher thyroid-stimulating hormone levels in the first trimester are associated with gestational diabetes in a Chinese population [J]. *Diabet Med*, 2019, 36(12): 1679-85.
- [8] GAO X, LI Y, LI J, et al. Gestational TSH and FT4 reference intervals in Chinese women: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 432.
- [9] RAYMAN M P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease [J]. *Proc Nutr Soc*, 2019, 78(1): 34-44.
- [10] GUZMAN-GUTIERREZ E, VEAS C, LEIVA A, et al. Is a low level of free thyroxine in the maternal circulation associated with altered endothelial function in gestational diabetes [J]? *Front Pharmacol*, 2014, 5: 136.
- [11] RAWAL S, TSAI M Y, HINKLE S N, et al. A longitudinal study of thyroid markers across pregnancy and the risk of gestational diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(7): 2447-56.
- [12] LI Y, WANG L, ZHOU L, et al. Thyroid stimulating hormone increases hepatic gluconeogenesis via CRTC2 [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 446: 70-80.
- [13] XU C, ZHOU L, WU K, et al. Abnormal glucose metabolism and insulin resistance are induced via the IRE1alpha/XBP-1 pathway in subclinical hypothyroidism [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 303.
- [14] ZHANG Y J, ZHAO W, ZHU M Y, et al. Thyroid-stimulating hormone induces the secretion of tumor necrosis factor-α from 3T3-L1 adipocytes via a protein kinase A-dependent pathway [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121(8): 488-93.
- [15] LAKSHMANA PERUMAL N, SELVI J, SRIDHARAN K, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in Graves' disease and their changes with the carbimazole-induced euthyroid state [J]. *Eur Thyroid J*, 2019, 8(2): 59-63.
- [16] KAR K, SINHA S. Variations of adipokines and insulin resistance in primary hypothyroidism [J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(8): BC07-BC9.
- [17] XIN Y, WANG Y, CHI J, et al. Elevated free fatty acid level is associated with insulin-resistant state in nondiabetic Chinese people [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 139-47.
- [18] YANG S, SHI F T, LEUNG P C, et al. Low thyroid hormone in early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4237-43.
- [19] TANG L, LI P, ZHOU H, et al. A longitudinal study of thyroid markers during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus and post-partum glucose metabolism [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(4): e3441.
- [20] KLIEVERIK L P, JANSSEN S F, VAN RIEL A, et al. Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(14): 5966-71.
- [21] DELITALA A P, CAPOBIANCO G, CHERCHI P L, et al. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(2): 327-38.

- [22] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, et al. 2017 Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum [J]. *Thyroid*, 2017, 27(3): 315-89.
- [23] JIA M, WU Y, LIN B, et al. Meta-analysis of the association between maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 144(3): 239-47.
- [24] MALLAWA KANKANAMALAGE O, ZHOU Q, LI X. Understanding the pathogenesis of gestational hypothyroidism [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 653407.
- [25] KENT N L, YOUNG S L, AKISON L K, et al. Is the link between elevated TSH and gestational diabetes mellitus dependant on diagnostic criteria and thyroid antibody status: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2021, 74(1): 38-49.
- [26] GIERACH M, GIERACH J, JUNIK R. Insulin resistance and thyroid disorders [J]. *Endokrynol Pol*, 2014, 65(1): 70-6.
- [27] BIONDI B, KAHALY G J, ROBERTSON R P. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(3): 789-824.
- [28] JENKINS R C, VALCAVI R, ZINI M, et al. Association of elevated insulin-like growth factor binding protein-1 with insulin resistance in hyperthyroidism [J]. *Clin Endocrinol*, 2000, 52(2): 187-95.
- [29] LIANG B, LIU L, HUANG H, et al. High T3 induces beta-cell insulin resistance via endoplasmic reticulum stress [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 5287108.
- [30] MITROU P, BOUTATI E, LAMBADIARI V, et al. Insulin resistance in hyperthyroidism: the role of IL6 and TNF alpha [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(1): 121-6.
- [31] BEUMER W, EFFRAIMIDIS G, DREXHAGE R C, et al. Changes in serum adhesion molecules, chemokines, cytokines, and tissue remodeling factors in euthyroid women without thyroid antibodies who are at risk for autoimmune thyroid disease: a hypothesis on the early phases of the endocrine autoimmune reaction [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): 2460-8.
- [32] SU X, ZHAO Y, CAO Z, et al. Association between isolated hypothyroxinaemia in early pregnancy and perinatal outcomes [J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(4): 435-41.
- [33] HUA X, CAO X Y, WANG X L, et al. Exposure of pregnant mice to triclosan causes insulin resistance via thyroxine reduction [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 160(1): 150-60.
- [34] GIETKA-CZERNEŁ M, GLINICKI P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(3): 266-75.
- [35] VAZQUEZ-ANAYA G, MARTINEZ B, SONANEZ-ORGANIS J G, et al. Exogenous thyroxine improves glucose intolerance in insulin-resistant rats [J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(3): 501-11.
- [36] ZHANG Y, SUN W, ZHU S, et al. The impact of thyroid function and TPOAb in the first trimester on pregnancy outcomes: a retrospective study in Peking [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): dgz167.
- [37] MARAKA S, MWANGI R, MCCOY R G, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment [J]. *BMJ*, 2017, 356: i6865.
- [38] TEUMER A, CHAKER L, GROENEWEG S, et al. Genome-wide analyses identify a role for SLC17A4 and AADAT in thyroid hormone regulation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4455.
- [39] MENTUCCIA D, PROIETTI-PANNUNZI L, TANNER K, et al. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3-adrenergic receptor [J]. *Diabetes*, 2002, 51(3): 880-3.
- [40] GROENEWEG S, VISSER W E, VISSER T J. Disorder of thyroid hormone transport into the tissues [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31(2): 241-53.