

## بررسی مقایسه‌ای دیابت بارداری در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی تیروئید با زنان یوتیروئید

دکتر سیما نظرپور<sup>۱</sup>، دکتر فهیمه رضانی تهرانی<sup>۲\*</sup>، دکتر مریم رحمتی<sup>۳</sup>، دکتر فریدون عزیزی<sup>۴</sup>

۱. استادیار گروه مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین - پیشوا، تهران، ایران.
۲. محقق پسادکترای مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. استاد مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. دکترای آمار زیستی، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. استاد مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۰۶

### خلاصه

**مقدمه:** ارتباط بین هیپوتیروئیدی تحت بالینی (SCH) و دیابت بارداری (GDM) موضوع بحث‌برانگیزی است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه دیابت بارداری در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی با زنان یوتیروئید انجام شد. **روش کار:** در این مطالعه آینده‌نگر، از داده‌های به‌دست آمده از ۱۰۲۶ زن باردار (شامل ۶۸۳ یوتیروئید و ۳۴۳ زن مبتلا به SCH) در مطالعه کوهورت تیروئید و بارداری تهران استفاده شد. سطح سرمی تیروتروپین (TSH)، تیروکسین (T4)، T3-uptake و آنتی‌بادی پراکسیداز تیروئید (TPOAb) در اولین ویزیت سه ماهه اول بارداری مورد بررسی قرار گرفت و بر این اساس، زنان یوتیروئید و مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی مشخص گردیدند. این دو گروه از نظر دیابت بارداری مورد مطالعه قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار STATA (نسخه ۱۳) انجام شد. متغیرهای پیوسته با استفاده از آزمون تی مستقل و من‌ویتنی و متغیرهای رسته‌ای با استفاده از آزمون کی دو یا آزمون دقیق فیشر بین دو گروه مقایسه شدند. به‌منظور شناسایی اثر SCH و مصرف لووتیروکسین بر GDM از مدل لگ باینومیال استفاده گردید میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** تفاوت معنی‌داری در دیابت بارداری در افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی در مقایسه با گروه کنترل چه در مدل تعدیل نشده و چه بعد از تعدیل اثر ریسک فاکتورها مشاهده نشد. همچنین تفاوت معنی‌داری در دیابت بارداری بین گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی با TPOAb+، گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی با TPOAb- و افراد یوتیروئید وجود نداشت. ریسک دیابت بارداری در گروه TPOAb+ تفاوت معنی‌داری با ریسک دیابت بارداری در گروه TPOAb+ منفی نداشت. سطح سرمی TSH ( $p=0/09$ )، T4 ( $p=0/08$ )، T3-uptake ( $p=0/07$ ) و TPOAb ( $p=0/04$ ) نیز در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به دیابت بارداری تفاوت معنی‌داری نداشتند. **نتیجه‌گیری:** اگرچه در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین دیابت بارداری و هیپوتیروئیدی تحت بالینی مشاهده نشد، اما به‌نظر می‌رسد با توجه به عوامل مختلف مؤثر بر بروز هیپوتیروئیدی تحت بالینی و دیابت بارداری از جمله معیارهای تشخیصی و مقادیر مرجع مختلف، اثبات این موضوع نیازمند مطالعات بیشتری است. **کلمات کلیدی:** تیروئید، حاملگی، دیابت بارداری، مقاومت به انسولین، هیپوتیروئیدی

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فهیمه رضانی تهرانی؛ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۲۲۴۸۹؛ پست الکترونیک:

fah.tehrani@gmail.com

## مقدمه

هیپوتیروئیدی، از شایع‌ترین اختلالات هورمونی دوران بارداری محسوب می‌شود که در آن سنتز و ترشح هورمون‌های تیروئید کاهش می‌یابد و منجر به کاهش عملکردهای متابولیک ناشی از کمبود غده تیروئید می‌گردد. برآورد می‌شود که ۳-۲٪ از زنان باردار به این اختلال مبتلا باشند (۱). برخی مطالعات انجام شده شیوع هیپوتیروئیدی را بالاتر از این میزان ذکر نموده‌اند؛ به طوری که بر اساس مطالعه انجام شده در ایران، شیوع هیپوتیروئیدی در شهر مشهد ۲۱٪ گزارش گردید (۲).

هیپوتیروئیدی تحت بالینی (SCH)<sup>۱</sup> که به‌عنوان افزایش غلظت تیروتروپین (TSH) با سطح نرمال تیروکسین (T4) تعریف شده است، در زنان واقع در سنین باروری شایع است و شیوع آن در مطالعات مختلف از ۱۰-۳٪ گزارش شده است (۳-۶). بر اساس مطالعات انجام شده، هیپوتیروئیدی در بارداری از نظر بالینی قابل توجه است و می‌تواند با طیف وسیعی از پیامدهای نامطلوب سلامت زنان و زایمان از جمله از دست دادن بارداری، زایمان زودرس و اختلال در رشد شناختی عصبی نوزادان همراه باشد (۱، ۷-۹). بر اساس نتایج برخی مطالعات، نه تنها اختلالات آشکار تیروئید، بلکه هیپوتیروئیدی تحت بالینی (SCH) مادر از عوامل مؤثر بر بروز پیامدهای نامطلوب حاملگی می‌باشند (۱۰-۱۷).

دیابت بارداری (GDM)<sup>۲</sup> نیز یک عارضه متابولیک شایع با مکانیسم‌های پیچیده است و به‌عنوان عدم تحمل گلوکز با شروع یا تشخیص برای اولین بار در دوران بارداری، در زنان فاقد سابقه دیابت قبل از بارداری تعریف می‌شود. شیوع دیابت بارداری بر اساس نژاد و خصوصیات بالینی و نوع آزمایش تشخیصی از ۱-۱۴٪ متفاوت می‌باشد (۱۸). میزان دیابت بارداری در زنان ایرانی، بر اساس معیارهای انجمن بین‌المللی گروه‌های مطالعاتی دیابت و بارداری<sup>۳</sup> (IADPSG)،

۲۹/۹٪ گزارش گردیده است (۱۹).

بیماری تیروئید و دیابت را می‌توان از نظر پاتوفیزیولوژیکی مرتبط دانست (۲۰، ۲۱). مکانیسم‌های پیشنهادی که رابطه بین هیپوتیروئیدی و دیابت بارداری را توصیف می‌کنند، نشان می‌دهد که هر دو هیپوتیروئیدی آشکار و تحت بالینی می‌توانند به‌طور قابل توجهی منجر به افزایش مقاومت به انسولین گردند (۲۲-۲۵). بدین ترتیب اختلال عملکرد غده تیروئید ممکن است کنترل قند خون را مختل کند. ارتباط بین هورمون‌های تیروئید و مکانیسم‌های پایه‌ای کنترل کننده اشتها و مصرف انرژی که در نهایت با تغییراتی در حساسیت به انسولین همراه است، شناسایی شده است و برخی مطالعات مبین این مسئله بوده‌اند که اختلال عملکرد تیروئید در بیماران مبتلا به دیابت بسیار شایع‌تر است (۲۶، ۲۷). از طرفی در حاملگی، سطح قند خون در ارتباط نزدیک با سطوح استروژن، گلوبولین متصل شونده به تیروئید، گنادوتروپین کوریونی انسانی، آنزیم انسولین جفتی و لاکتوزن جفتی می‌باشد که همه تحت تأثیر عملکرد تیروئید مادر قرار دارند (۲۸، ۲۹). بنابراین با توجه به اهمیت نقش هورمون‌های تیروئید در متابولیسم و هومئوستازیس گلوکز، به‌نظر می‌رسد که اختلال عملکرد تیروئید در ایجاد دیابت بارداری نقش داشته باشد (۳۰). با این حال، مطالعات طولی در این زمینه محدود بوده و شواهد موجود متفاوت می‌باشند. درحالی‌که برخی مطالعات آینده‌نگر افزایش میزان بروز دیابت بارداری را در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدیسم آشکار یا تحت بالینی نشان می‌دهند (۲۱، ۳۳-۳۱)، مطالعات دیگر هیچ رابطه آشکار و اختلاف معنی‌داری را گزارش نکرده‌اند (۳۴-۳۷).

با توجه به ارتباط قوی افزایش عوارض مربوط به بارداری و حاملگی، نقش غربالگری عمومی دیابت در بارداری به خوبی اثبات شده است. با این حال، اثربخشی غربالگری عمومی برای اختلال عملکرد تیروئید بحث‌برانگیز است و در حال حاضر توصیه نمی‌شود (۳۸).

<sup>1</sup> Subclinical hypothyroidism

<sup>2</sup> Gestational diabetes

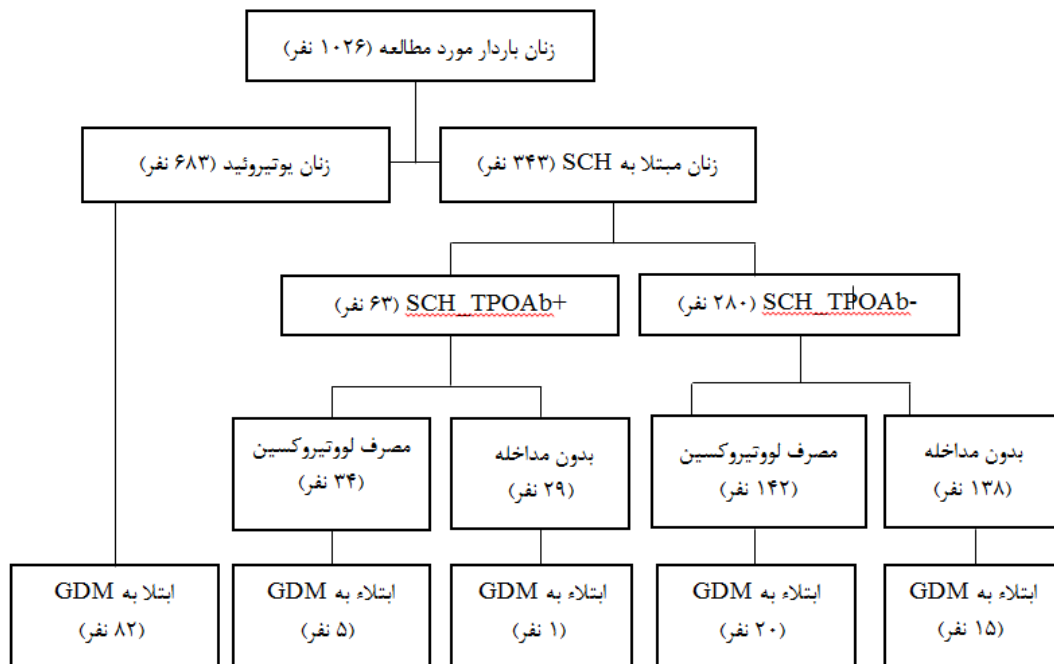
<sup>3</sup> The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

چکلیست مراقبت‌های بارداری و زایمان تکمیل گردید. از زنان مورد مطالعه ۱/۵ میلی‌لیتر نمونه خون ناشتا جهت اندازه‌گیری T4، TSH، T3-uptake و TPOAb گرفته شد. بر اساس نتایج آزمایشات مذکور، افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی و یوتیروئید مشخص شدند. بر اساس دستورالعمل بین‌المللی زمان نمونه‌گیری هیپوتیروئیدی تحت بالینی به‌عنوان FT4I طبیعی (۱-۴/۵) با وجود افزایش TSH (۱۰-۲/۵ میلی واحد بین‌المللی در لیتر) تعریف شد. میزان سرمی TPOAb بیشتر از ۵۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر به‌عنوان TPOAb مثبت در نظر گرفته شد (۴۰). از بین تمام زنان باردار با حاملگی تک‌قلو، اطلاعات مربوط به ابتلاء یا عدم ابتلاء به دیابت بارداری ۱۱۱۶ نفر از زنان مورد مطالعه در دسترس قرار گرفت. از این تعداد پس از حذف زنان مبتلا به اختلال عملکرد آشکار تیروئید (۶۱ نفر) و نیز زنان یوتیروئید TPOAb مثبت (۲۹ نفر)، در مجموع ۱۰۲۶ زن باردار در دو گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی (۳۴۳ نفر) و یوتیروئید (۶۸۳ نفر) از نظر دیابت بارداری مورد مطالعه قرار گرفتند (شکل ۱).

ارزش پیش‌بینی‌کننده عملکرد تیروئید در شناسایی زنان در معرض خطر دیابت بارداری می‌تواند بر استدلال غربالگری عمومی عملکرد تیروئید در دوران بارداری بیافزاید. بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف مقایسه دیابت بارداری در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی با زنان یوتیروئید در مطالعه تیروئید و حاملگی تهران انجام شد. از نتایج این مطالعه می‌توان در جهت ارتقاء سلامت زنان باردار، کاهش پیامدهای نامطلوب دوران بارداری، برنامه‌ریزی جهت مشاوره و مداخلات مناسب در دوران بارداری و اداره مناسب اختلالات تیروئید در طی دوران بارداری بهره جست. همچنین با توجه به شیوع بالا و رو به افزایش دیابت در ایران، اطلاع از اپیدمیولوژی و تأثیر اختلالات عملکرد تیروئیدی در بیماران دیابتی، به‌خصوص هیپوتیروئیدی تحت بالینی که از اختلالات شایع در دوران بارداری می‌باشد، می‌تواند به برنامه‌ریزی‌های طولانی‌مدت در مورد بیماریابی و پیشگیری و درمان این اختلالات کمک نماید.

## روش کار

این مطالعه با استفاده از اطلاعات مطالعه تیروئید و حاملگی تهران (TTPs)<sup>۱</sup> که یک مطالعه همگروهی آینده‌نگر بود، انجام گردید. مطالعه تیروئید و حاملگی تهران، یک مطالعه دو مرحله‌ای مبتنی بر جمعیت بود که روی زنان باردار تحت مراقبت‌های قبل از تولد از مهر ۱۳۹۲ تا دی ۱۳۹۶ (سپتامبر ۲۰۱۳ تا دسامبر ۲۰۱۷) انجام گردید. شرح پروتکل این مطالعه قبلاً منتشر شده است (۳۹). در مطالعه مذکور ابتدا با روش نمونه‌گیری تصادفی چندمرحله‌ای در مناطق تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی شهید بهشتی، از بین زنان بارداری که جهت مراقبت‌های بارداری به مراکز مذکور مراجعه نمودند، ۱۶۰۰ نفر در سه ماهه اول بارداری وارد مطالعه گردیدند. برای افراد مورد مطالعه پس از رضایت کتبی به منظور شرکت در مطالعه، چکلیست حاوی مشخصات دموگرافیک و سابقه پزشکی و مامایی و



شکل ۱- فلوجارت مطالعه

ساعت) به عنوان دیابت بارداری تشخیص داده شد (۴۱). موارد دیابت آشکار از مطالعه حذف شدند و دو گروه زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی و گروه یوتیروئید از نظر دیابت بارداری مقایسه گردیدند. تمام زنان شرکت کننده در مطالعه، رضایت نامه کتبی ارائه دادند و این مطالعه توسط کمیته اخلاقی مؤسسه تحقیقات علوم غدد درون ریز با شماره IR.SBMU.ENDOCRINE.REC.1398.076 تأیید شد.

حجم نمونه بر اساس محاسبات آماری و با استفاده از فرمول محاسبه حجم نمونه با در نظر گرفتن توان ۰/۸۰،  $\alpha=0/05$ ،  $\beta=0/2$ ، سطح معنی داری ۰/۰۵ و ریسک ۱۵٪ برای بروز دیابت بارداری در گروه کنترل و ریسک ۳۰٪ برای گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی، ۱۲۰ نفر در هر دو گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی و کنترل مورد نیاز بود. در این صورت با توجه به روش نمونه برداری تصادفی، حجم نمونه در مجموع ۲۴۰ نفر نیاز بود که با احتساب حجم نمونه برابر، ۱۲۰ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار STATA (نسخه ۱۳) انجام شد. فرض نرمالیتی در متغیرهای

داده‌های مربوط به دیابت بارداری از سوابق پزشکی مراقبت‌های حاملگی زنان باردار و بر اساس غربالگری دیابت بارداری بر اساس دستورالعمل‌های ملی به دست آمد. بر اساس این دستورالعمل کشوری، زنان در اولین ویزیت پره‌ناتال برای دیابت پیش از بارداری با قند خون ناشتا (FBS) مورد غربالگری قرار گرفتند. چنانچه FBS بالای ۹۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، آزمایش تکرار گردید و در صورتی که نتیجه FBS بین ۹۲-۱۲۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، تشخیص دیابت بارداری تأیید گردید و اگر FBS زن باردار مساوی یا بیشتر از ۱۲۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، دیابت آشکار تشخیص داده شد. آزمایش یک مرحله‌ای ۷۵ گرم گلوکز خوراکی<sup>۱</sup> (OGTT) بین هفته‌های ۲۴-۳۲ بارداری برای سایر زنان انجام شد. بر اساس دستورالعمل انجمن بین‌المللی دیابت و گروه‌های مطالعه بارداری (IADPSG)<sup>۲</sup>، هر مقدار غیرطبیعی برابر یا بیشتر از آستانه‌های شناخته شده (۹۲، ۱۸۰ و ۱۵۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برای به ترتیب قند ناشتا، ۱ ساعت و ۲

<sup>1</sup> Oral glucose tolerance test

<sup>2</sup> International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

## یافته‌ها

مشخصات پایه شرکت‌کنندگان در دو گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی و کنترل در جدول ۱ آمده است. به‌طور کلی شیوع هیپوتیروئیدی تحت بالینی در جمعیت مورد بررسی ۳۴۳ نفر (۳۳/۴٪)، شیوع هیپوتیروئیدی تحت بالینی با TPOAb مثبت ۶۳ نفر (۶/۱٪) و با TPOAb منفی ۲۸۰ نفر (۲۷/۳٪) بود. شکل ۲ فراوانی افراد بر اساس دیابت بارداری در دو گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی (TPOAb مثبت و منفی) و گروه کنترل را نشان می‌دهد. به‌طور کلی ۸۲ نفر (۱۲٪) از افراد گروه کنترل، ۶ نفر (۹/۵٪) از افراد گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی با TPOAb مثبت و ۳۵ نفر (۱۲/۵٪) از افراد گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی با TPOAb منفی، مبتلا به دیابت بارداری شدند. به هر حال تفاوت معنی‌داری در دیابت بارداری بین سه گروه با استفاده از آزمون کی دو یافت نشد ( $p=0/8$ ). در جدول ۲ مقادیر پایه T3 uptake، T4، TSH و TPOAb برای افراد شرکت‌کننده در مطالعه در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به دیابت بارداری گزارش شده است. بر اساس آزمون من‌ویتنی، تفاوت معنی‌داری بین مقادیر در دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت ( $p>0/05$ ).

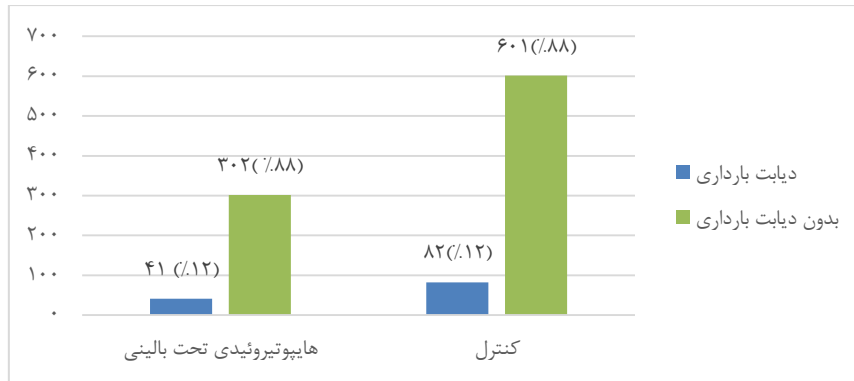
پیوسته با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد و متغیرهای با توزیع نرمال بین دو گروه یوتیروئید و هیپوتیروئیدی تحت بالینی به‌صورت میانگین (انحراف معیار) گزارش شده و با استفاده از آزمون تی مستقل مقایسه شدند. همچنین، متغیرهای غیرنرمال به‌صورت میانه و چارک‌های اول و سوم گزارش شدند و با استفاده از آزمون من‌ویتنی مقایسه گردیدند. متغیرهای رسته‌ای نیز به‌صورت تعداد (درصد) بیان شد و با استفاده از آزمون کی دو یا آزمون دقیق فیشر بین دو گروه مقایسه شدند. به‌منظور شناسایی اثر هیپوتیروئیدی تحت بالینی و مداخله (مصرف لووتیروکسین در بارداری) بر دیابت بارداری از مدل لگ باینومیال (log-binomial) استفاده گردید و نسبت خطر به همراه فاصله اطمینان ۹۵٪ گزارش شد. در ادامه این مدل برای ریسک فاکتورهای بالقوه مانند TPOAb (به‌صورت متغیر کمی)، میزان ید ادرار (به‌صورت متغیر کمی)، سن حاملگی، شاخص توده بدنی (BMI)، پاریتی و تعداد سقط تعدیل گردید. همچنین به‌منظور بررسی اثر مداخله لووتیروکسین در افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی، بروز دیابت بارداری به‌صورت مدل خام و مدل تعدیل شده بررسی گردید. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۱- مشخصات پایه شرکت‌کنندگان در دو گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی و یوتیروئید (کنترل)

متغیرها	گروه SCH (تعداد=۳۴۳)	گروه کنترل (تعداد=۶۸۳)	سطح معنی‌داری
سن مادر <sup>a</sup> (سال)	۲۸/۱±۵/۴	۲۸/۱±۵/۳	۰/۹
سن حاملگی در ویزیت اول <sup>a</sup> (هفته)	۱۲/۲±۴/۳	۱۱/۶±۳/۹	۰/۰۳
شاخص توده بدنی <sup>a</sup> (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۶/۱±۴/۷	۲۵/۶±۴/۷	۰/۱
سابقه ناباروری <sup>c</sup>	۱۵ (۴/۴)	۳۴ (۵)	۰/۶
پاریتی (تعداد زایمان) <sup>a</sup>	۰/۷±۰/۸	۰/۸±۰/۹	۰/۰۱
تعداد حاملگی <sup>c</sup>			
حاملگی اول	۲۴۰ (۳۵/۱)	۲۴۰ (۳۵/۱)	۰/۰۵
حاملگی چندم	۴۴۳ (۶۴/۹)	۴۴۳ (۶۴/۹)	
سابقه فردی دیابت <sup>c</sup>	۲ (۰/۶)	۱۱ (۱/۶)	۰/۲
سابقه خانوادگی دیابت <sup>c</sup>	۲۴ (۶/۸)	۳۶ (۵/۳)	۰/۳
تعداد سقط <sup>a</sup> (متغیر پیوسته)	۰/۱±۰/۴	۰/۲±۰/۴	۰/۳
سقط <sup>c</sup> (متغیر رسته‌ای به‌صورت دارد/ندارد)	۴۲ (۱۲/۳)	۱۰۶ (۱۵/۷)	۰/۱
میزان ید ادرار <sup>b</sup> (متغیر پیوسته)	۱۴۷ (۹۵-۲۱۲/۴)	۱۴۸/۳ (۹۹/۷-۲۳۸/۳)	۰/۵
ید ناکافی <sup>c</sup> (نقطه برش کمتر از ۱۵۰ میکروگرم در لیتر)	۱۱۱ (۳۲/۴)	۲۱۲ (۳۱)	۰/۹
TPOAb <sup>b</sup> (متغیر پیوسته)	۹ (۲۸-۴)	۴ (۸-۳)	۰/۰۰۱<

TPOAB مثبت <sup>c</sup>		
T4 <sup>b</sup>		
T3uptake <sup>b</sup>		
۰/۰۰۱ <	-	۶۳ (۱۸/۴)
۹/۹	۱۰/۷ (۸/۹-۱۲/۶)	۱۰/۸ (۸/۹-۱۲/۹)
۰/۰۰۱ <	۲۹ (۲۶-۳۱)	۲۸ (۲۵-۳۰)

مقادیر به صورت (a) میانگین (انحراف معیار)، (b) میانه (دامنه میان چارکی) و (c) تعداد (درصد) بیان شده‌اند. با توجه به نوع متغیرها نیز جهت مقایسه از آزمون تی تست مستقل برای متغیرهای پیوسته با توزیع نرمال، من‌ویتنی برای متغیرهای پیوسته با توزیع غیرنرمال یا کای اسکور برای متغیرهای رسته‌ای استفاده شد.



شکل ۲- فراوانی افراد بر اساس دیابت بارداری در دو گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی و یوتیروئید (کنترل)

جدول ۲- مقایسه مقادیر پایه TSH و TPOAB، T4، T3 uptake در دو گروه با و بدون دیابت بارداری

متغیرها	گروه GDM (تعداد = ۱۲۳)	گروه Non-GDM (تعداد = ۹۰۳)	سطح معنی‌داری
TSH	۱/۸ (۱/۲-۳/۳)	۱/۹ (۱/۲-۲/۹)	۰/۹
TPOAB	۶ (۳-۱۳)	۵ (۳-۱۲)	۰/۴
TPOAB positivity	۶ (۴/۹)	۵۷ (۶/۳)	۰/۵
UI	۱۷۲/۲ (۱۲۴/۳-۲۵۱/۳)	۱۴۶/۶ (۹۷/۱-۲۲۸/۶)	۰/۰۸
Insufficient UI	۳۳ (۲۶/۸)	۲۹۰ (۳۲/۱)	۰/۲
T4	۱۰/۵ (۹-۱۲/۸)	۱۰/۷ (۸/۹-۱۲/۷)	۰/۸
T3uptake	۲۹ (۲۵-۳۰)	۲۹ (۲۶-۳۱)	۰/۷

مقادیر به صورت میانه (فاصله میان چارکی) گزارش شده‌اند. برای متغیرهای TPOAB positivity و Insufficient UI تعداد (درصد) گزارش شده است. با توجه به نوع متغیرها نیز جهت مقایسه از آزمون من‌ویتنی یا کای اسکور استفاده شد.

نتایج تحلیل مدل log-binomial به همراه نسبت ریسک و فواصل اطمینان ۹۵٪ برای پیامد دیابت بارداری در مقایسه گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی با گروه کنترل در جدول ۳ گزارش شده است. بر اساس این جدول، تفاوت معنی‌داری در دیابت بارداری در افراد

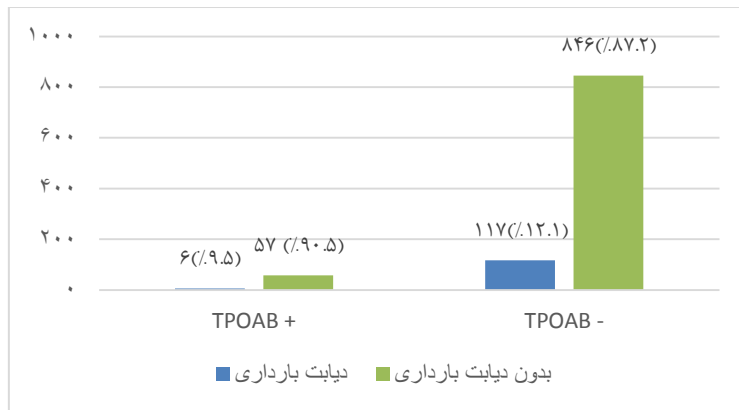
هیپوتیروئیدی تحت بالینی در مقایسه با گروه کنترل چه در مدل تعدیل نشده (خام)  $p=۰/۹$ ،  $CI$  ۰/۷-۱/۱۴) و چه بعد از تعدیل اثر ریسک فاکتورهای مؤثر  $p=۰/۲$ ،  $CI$  (۰/۸۴-۲/۰)؛  $RR=۱/۳۲$  مشاهده نشد.

جدول ۳- مدل log-binomial برای پیامد دیابت بارداری در مقایسه گروه SCH با گروه یوتیروئید

متغیر	RR	CI ۹۵٪	سطح معنی‌داری
مدل ۱	۰/۹۹	۰/۷، ۱/۱۴	۰/۹
مدل ۲	۱/۳۲	۰/۸۴، ۲/۰	۰/۲

مدل ۱: مدل خام، مدل ۲: تعدیل شده برای ریسک فاکتورهای بالقوه مانند TPOAB (به صورت متغیر کمی)، متغیر ید ادرار (به صورت متغیر کمی)، سن حاملگی، شاخص توده بدنی و پاریتی.

همچنین ریسک دیابت بارداری در گروه TPOAb مثبت تفاوت معنی‌داری با ریسک دیابت بارداری در گروه TPOAb منفی نداشت  $p=۰/۵$ ،  $CI$  (۰/۳۶-۱/۷۱)؛  $RR=۰/۷۸$ ،  $CI$  ۰/۹۵). فراوانی افراد بر اساس دیابت بارداری در دو گروه TPOAb مثبت و TPOAb منفی در شکل ۳ نشان داده شده است.



شکل ۳- فراوانی افراد بر اساس دیابت بارداری در دو گروه TPOAb مثبت و منفی

در افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی، از اختلالات شایع در بارداری بوده و همان‌طور که اشاره شد، شیوع آن در مطالعات مختلف از ۱۰-۳٪ گزارش شده است (۴-۶). این تنوع گسترده می‌تواند به دلیل عواملی مانند مصرف ید، پارامترهای خاص ژنتیکی و محیطی و همچنین تکنیک‌های مختلف آزمایشگاهی و مقادیر برش مرجع TSH مورد استفاده برای تعیین تشخیص هیپوتیروئیدی تحت بالینی باشد؛ به طوری که در مطالعات متعدد، محققان از نقاط مرجع و تعاریف متفاوتی برای هیپوتیروئیدی تحت بالینی استفاده نموده و همچنین تعداد نمونه‌ها و سن حاملگی برای انجام آزمایش نیز در مطالعات مختلف بوده است. در مطالعه حاضر شیوع هیپوتیروئیدی تحت بالینی نسبتاً زیاد و به میزان ۳۳/۴٪ بود.

رابطه بین هیپوتیروئیدی تحت بالینی و دیابت بارداری موضوع بحث‌برانگیزی است. مطالعات متعددی در مورد ارتباط بین هیپوتیروئیدی تحت بالینی و خطر ابتلاء به دیابت بارداری انجام شده که نتایج یکسانی نداشته‌اند، در حالی که برخی مطالعات افزایش میزان بروز دیابت بارداری را در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی آشکار یا تحت بالینی گزارش کرده‌اند (۷، ۳۱، ۳۳، ۵۱-۴۳)، برخی مطالعات دیگر نتایج متفاوتی را گزارش داده‌اند. برخی مطالعات این ارتباط را فقط در هیپوتیروئیدی آشکار گزارش نمودند، در حالی که این ارتباط در گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی مشاهده نگردید (۳۱، ۳۵). یینگ و همکاران (۲۰۱۶) گزارش نمودند که هیپوتیروئیدی تحت بالینی (صرف نظر از وضعیت

در افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی، اثر مصرف داروی لووتیروکسین (متغیر مداخله) در بروز دیابت بارداری با استفاده از مدل log-binomial بررسی شد. بر این اساس، در مدل تعدیل نشده، ریسک ابتلاء به دیابت بارداری در افرادی که داروی لووتیروکسین گرفته بودند (RR=۱/۴۸، ۹۵٪، CI (۰/۸۲-۲/۶۸)) نسبت به افراد بدون مداخله از نظر آماری معنی‌دار نبود (p=۰/۲). در مدل تعدیل اثر شده با ریسک فاکتورهایی که در بالا به آن اشاره شد، ریسک ابتلاء به دیابت بارداری نیز در افرادی که داروی لووتیروکسین گرفته بودند، نسبت به افراد بدون مداخله تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (p=۰/۴، CI (۰/۶۷-۲/۷۳)، ۹۵٪، RR=۱/۳۶). اما به هر حال حجم کم نمونه در افراد هیپوتیروئیدی تحت بالینی با TPOAb مثبت (۶۳ نفر) می‌تواند یکی از علل عدم معنی‌داری در این مدل شود، لذا برای بررسی اثر مداخله بر دیابت بارداری حجم نمونه و بررسی‌های بیشتر نیاز است.

## بحث

هر دو اختلال دیابت بارداری و هیپوتیروئیدی تحت بالینی از بیماری‌های شایع در دوران بارداری بوده و می‌توانند با عواقب نامطلوب بارداری همراه باشند (۴۲). به نظر می‌رسد که اختلال عملکرد تیروئید در ایجاد دیابت بارداری (GDM)، که یک عارضه متابولیک شایع در دوران بارداری است، نقش داشته باشد (۳۰). مطالعه حاضر هیچ ارتباطی بین هیپوتیروئیدی تحت بالینی و دیابت بارداری در اوایل بارداری نشان نداد.

TPOAb در اوایل بارداری با افزایش خطر دیابت بارداری همراه است (۳۳). با این حال، مطالعات مختلف دیگری نیز هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، هیچ ارتباطی بین هیپوتیروئیدی تحت بالینی و دیابت بارداری گزارش نکردند (۳۱، ۳۴، ۳۵، ۴۵، ۵۴-۵۲). مشابه نتایج مطالعه حاضر مویر و همکاران (۲۰۲۰) نیز بر اساس یک مطالعه کوهورت بر روی افراد باردار از چندین قوم گزارش کردند که علی‌رغم شیوع بالای دیابت بارداری و هیپوتیروئیدی در مطالعه آنها، زنان با میزان TSH بیشتر یا مساوی ۲/۵ میلی واحد بین‌المللی در لیتر قبل از زایمان در معرض خطر افزایش دیابت بارداری نبودند (۳۸).

در حال حاضر هیچ از مطالعات، مکانیسم دقیقی از چگونگی اثر هورمون‌های تیروئید بر تنظیم گلوکز در دوران بارداری تعریف نکرده‌اند. با این حال از مهم‌ترین مکانیسم‌های پیشنهادی که می‌تواند ارتباط بین هیپوتیروئیدی و دیابت بارداری را توصیف کند، افزایش مقاومت به انسولین می‌باشد (۲۵-۲۲، ۵۳، ۵۵، ۵۶). در برخی مطالعات، وجود مقاومت به انسولین نه تنها در هیپوتیروئیدی آشکار، بلکه در هیپوتیروئیدی تحت بالینی نشان داده شد (۲۳، ۵۳، ۵۷، ۵۸). بر اساس مطالعات انجام شده، چندین مکانیسم در تنظیم تأثیر هورمون تیروئید بر متابولیسم گلوکز مطرح می‌شوند. از جمله این موارد می‌توان به کاهش نیمه‌عمر انسولین، تسریع سرعت تخریب انسولین و افزایش آزادسازی پیش‌سازهای غیرفعال، افزایش تولید گلوکز کبدی، فعال‌سازی گیرنده‌های بتا آدرنرژیک *viacAMP* و به‌دنبال آن تسریع گلیکوژنولیز اشاره کرد (۵۵). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران دیابتی بسیاری از مسیرهای بین محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و گیرنده T3 در سلول‌های تیروئید، غیرطبیعی می‌باشند (۵۵). بنابراین، انواع مختلفی از ارتباطات مجزا بین عملکرد تیروئید و متابولیسم گلوکز شناسایی شده است که به‌نظر می‌رسد می‌توانند مسیرهای مشترکی را فراهم می‌کنند که اختلال عملکرد تیروئید و دیابت می‌توانند از طریق آنها توسعه یابند (۵۵).

تودلا و همکاران (۲۰۱۲) گزارش نمودند که خطر ابتلاء به دیابت بارداری با افزایش سطح TSH افزایش می‌یابد و این ارتباط می‌تواند بین هیپوتیروئیدی تحت بالینی و دیابت تشخیص داده شده در دوران بارداری را تأیید کند (۳۲). در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری در سطح T4، TSH و T3 uptake در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به دیابت بارداری وجود نداشت. برخی مطالعات نیز تفاوت معنی‌داری در سطح FT4، TSH یا TPOAb بین زنان باردار مبتلا و غیرمبتلا به دیابت بارداری گزارش نکردند (۳۷، ۵۹).

مطالعات محدودی حضور آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید را در مبتلایان به دیابت بارداری بررسی کرده‌اند. بر این اساس، برخی مطالعات نشان داده‌اند که آنتی‌بادی‌های تیروئیدی و هیپوتیروئیدی تحت بالینی در زنان باردار مبتلا به دیابت وابسته به انسولین نسبت به زنان باردار سالم بیشتر است (۶۰، ۶۱). برخی مطالعات نیز ارتباط بین هیپوتیروئیدی تحت بالینی و دیابت بارداری را در گروه TPO مثبت به‌دست آوردند (۵۴). در حالی که در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری را در دیابت بارداری بین سه افراد مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی با TPOAb مثبت، افراد گروه هیپوتیروئیدی تحت بالینی با TPOAb منفی و افراد یوتیروئید نشان نداد. آنتی‌بادی تیروئید پراکسیداز (TPOAb) نشانه مهمی از التهاب تیروئید است و در ۲۰-۱۰٪ از زنان بارور قابل تشخیص است (۶۲). مثبت بودن TPOAb یک تغییر پاتولوژیک است که نشان‌دهنده فعال شدن فرآیند خودایمنی تیروئید و یکی از علل شایع هیپوتیروئیدی در زنان در سنین باروری است (۶۳). مطالعات نشان داده‌اند که وجود نشانگرهای التهابی با دیابت بارداری نیز مرتبط می‌باشند و همچنین اختلال عملکرد تیروئید با مقاومت به انسولین در ارتباط می‌باشد (۲۴، ۶۶-۶۴). TPOAb ممکن است به‌عنوان نشانگر یک فرآیند التهابی باشد که خودایمنی تیروئید را با مقاومت به انسولین مرتبط می‌کند و بر این اساس TPOAb مثبت می‌تواند زنان باردار را مستعد ابتلاء به دیابت بارداری کند (۵۴). بر این اساس، برخی مطالعات نشان دادند که TPOAb مثبت در اوایل بارداری، خطر



اطلاع کافی از سابقه خانوادگی، سایر عوامل خطر مؤثر بر دیابت بارداری از مخدوش‌کننده‌های احتمالی و جزو محدودیت‌های مطالعه می‌باشند. هرچند با توجه به روش نمونه‌گیری تصادفی و همچنین با توجه به انجام آنالیزهای آماری پیشرفته به نظر می‌رسد که تأثیر این عوامل تا حدود زیادی تعدیل گردد. محدودیت دیگر سطح مرجع TSH برای تعریف هیپوتیروئیدی تحت بالینی در مطالعه حاضر بود. با توجه به دستورالعمل موجود در زمان نمونه‌گیری، در مطالعه حاضر برای تشخیص هیپوتیروئیدی تحت بالینی از نقطه مرجع  $TSH \geq 2/5$  میلی واحد بین‌المللی در لیتر استفاده شد، در حالی که نقطه برش در آخرین دستورالعمل به ۴ میلی واحد بین‌المللی در لیتر تغییر یافته است (۴۰، ۷۳). از آنجایی که عوامل مختلفی از قبیل نژاد و قومیت، منطقه جغرافیایی، عوامل ژنتیک، عوامل محیطی، معیارهای تشخیصی برای دیابت بارداری و مقادیر مرجع عملکرد تیروئید مخصوص حاملگی می‌توانند در اختلالات عملکرد تیروئید و دیابت بارداری نقش داشته باشند، پیشنهاد می‌گردد مطالعات جامع‌تری در گروه‌های مختلف جمعیت و با در نظر گرفتن عوامل مؤثر احتمالی انجام گردد.

### نتیجه‌گیری

اگر چه در این مطالعه ارتباط بین هیپوتیروئیدی تحت بالینی با دیابت بارداری مشاهده نشد، ولی به نظر می‌رسد با توجه به معیارهای تشخیصی و مقادیر مرجع متفاوت و نیز عوامل متعدد مؤثر بر اختلالات عملکرد تیروئید و دیابت بارداری، به نظر می‌رسد اثبات این مسئله نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به‌دلیل حمایت مالی از پژوهش حاضر و تمام همکاران آزمایشگاه غدد درون‌ریز و افرادی که در اجرای این مطالعه سهمی داشتند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

دیابت بارداری را افزایش می‌دهد و میزان TPOAb مثبت در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری بیشتر از زنان بدون دیابت بارداری است (۳۳، ۴۵، ۵۴). با این حال، مطالعات دیگر به نتایج ناسازگار دست یافته و ارتباط بین خودایمنی تیروئید در دوران بارداری و دیابت بارداری را پیدا نکردند (۳۷-۳۵، ۶۹-۶۷). در مطالعه حاضر نیز تفاوت معنی‌داری در سطح TPOAb در دو گروه مبتلا و غیرمبتلا به دیابت بارداری مشاهده نگردید.

نتایج متاآنالیزهای انجام شده در این زمینه نیز متفاوت بوده است، در حالی که دو متاآنالیز فوق که خطر متوسطی از دیابت بارداری در زنان باردار با هیپوتیروئیدی تحت بالینی در مقایسه با زنان باردار یوتیروئید گزارش نمودند، متاآنالیز ماراکا و همکاران (۲۰۱۶) ارتباطی را بین هیپوتیروئیدی تحت بالینی با دیابت بارداری نشان نداد (۳۰، ۷۰، ۷۱). جیا و همکاران (۲۰۱۹) متاآنالیز دیگری را با در نظر گرفتن سه ماهه‌های مختلف حاملگی و وجود آنتی‌بادی‌های تیروئید بر روی ۱۱ مطالعه کوهورت انجام دادند. نتایج این متاآنالیز نشان داد که ابتلاء مادر به هیپوتیروئیدی تحت بالینی باعث افزایش خطر دیابت بارداری می‌شود و بزرگ‌ترین خطرات دیابت بارداری مربوط به مادران مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت بالینی در طول سه ماهه اول با آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید مثبت می‌باشد (۷۲).

به‌طورکلی تفاوت در ترکیب جمعیتی، از جمله نژاد/قومیت، معیارهای تشخیصی دیابت بارداری و مقادیر مرجع اختصاصی جمعیت برای هورمون‌های تیروئید می‌توانند در ایجاد نتایج متفاوت در مطالعات نقش داشته باشد. به‌علاوه، یکی از دلایل تفاوت در نتایج مطالعات مختلف؛ تفاوت در مصرف ید و مواد گواتروژن در رژیم غذایی، تفاوت اقلیمی و همچنین تفاوت شیوع اختلالات اتوایمیون در جوامع مختلف باشد که این خود لزوم مطالعات جامع‌تری را آشکار می‌سازد.

برخی محدودیت‌ها در مطالعه حاضر وجود دارد که شایسته تأیید است. در مطالعه حاضر اطلاعاتی از سطح گلوکز در سه ماهه‌های مختلف وجود نداشت تا بتوان آنها را با سطوح مختلف TSH سنجید. همچنین فقدان

1. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Pregnancy outcomes in pregnant women with hypothyroidism (A review Article). *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(126):17-26.
2. Lotfalizadeh M, Ghomian N, Mohammad Nezhad M. Prevalence and complications of hypothyroidism in pregnancy. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 20(8):1-5.
3. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet* 2012; 379(9821):1142-54.
4. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Bmj* 2014; 349.
5. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European thyroid association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. *European thyroid journal* 2021; 9(6):281-95.
6. Yadav V, Dabar D, Goel AD, Bairwa M, Sood A, Prasad P, Agarwal SS, Nandeshwar S. Prevalence of hypothyroidism in pregnant women in India: a meta-analysis of observational studies. *Journal of thyroid research* 2021; 2021.
7. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12(1):63-8.
8. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iranian journal of reproductive medicine* 2015; 13(7):387.
9. Batistuzzo A, Ribeiro MO. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. *Archives of endocrinology and metabolism* 2020; 64:89-95.
10. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes-a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC pregnancy and childbirth* 2012; 12(1):1-3.
11. Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *Journal of diabetes research* 2013; 2013.
12. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* 2004; 27(5):1047-53.
13. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Ospina NM, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *Bmj* 2017; 356.
14. Distiller LA, Polakow ES, Joffe BI. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy. *Diabetic Medicine* 2014; 31(2):172-5.
15. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(2):253-65.
16. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooee S, Rahmati M, et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 103(3):926-35.
17. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update* 2011; 17(5):605-19.
18. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. Number 37, August 2002. *American College of Obstetrics and Gynecology. Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79(2):171-80.
19. Shahbazian H, Nouhjah S, Shahbazian N, Jahanfar S, Latifi SM, Aleali A, et al. Gestational diabetes mellitus in an Iranian pregnant population using IADPSG criteria: incidence, contributing factors and outcomes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2016; 10(4):242-6.
20. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *Journal of thyroid research* 2011; 2011:439463.
21. Stohl HE, Ouzounian J, Rick AM, Hueppchen NA, Bienstock JL. Thyroid disease and gestational diabetes mellitus (GDM): is there a connection?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2013; 26(11):1139-42.
22. de Jesus Garduno-Garcia J, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:273-8.
23. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(12):4930-7.
24. Maratou E, Hadjidakis DJ, Peppas M, Alevizaki M, Tsegka K, Lambadiari V, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hyperthyroidism. *European journal of endocrinology* 2010; 163(4):625.
25. Roos A, Bakker SJ, Links TP, Gans RO, Wolffenbuttel BH. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92(2):491-6.



26. Chubb SA, Davis WA, Inman Z, Davis TM. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Clinical endocrinology* 2005; 62(4):480-6.
27. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabetic medicine* 1995; 12(7):622-7.
28. Fister P, Gaberšček S, Zaletel K, Krhin B, Geršak K, Hojker S. Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine-sufficient Republic of Slovenia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 145(1):45-8.
29. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *Br Med Bull* 2011; 97:137-48.
30. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocrine practice* 2014; 20(7):703-14.
31. Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M. Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome. *Archives of gynecology and obstetrics* 2010; 281(2):215-20.
32. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstetrics & Gynecology* 2012; 119(5):983-8.
33. Ying H, Tang YP, Bao YR, Su XJ, Cai X, Li YH, et al. Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus. *Endocrine* 2016; 54(3):742-50.
34. Chen LM, Du WJ, Dai J, Zhang Q, Si GX, Yang H, et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PloS one* 2014; 9(10):e109364.
35. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstetrics and gynecology* 2008; 112(1):85.
36. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95(3):1084-94.
37. Agarwal MM, Dhath GS, Punnose J, Bishawi B, Zayed R. Thyroid function abnormalities and antithyroid antibody prevalence in pregnant women at high risk for gestational diabetes mellitus. *Gynecological Endocrinology* 2006; 22(5):261-6.
38. Muir CA, Munsif A, Blaker K, Feng Y, D'souza M, Tewari S. Antenatal Thyroid Function Does Not Increase Risk of Gestational Diabetes Mellitus in a Multi-Ethnic Pregnancy Cohort. *International Journal of Thyroidology* 2020; 13(1):13-8.
39. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Azizi F. Thyroid and pregnancy in Tehran, Iran: objectives and study protocol. *International journal of endocrinology and metabolism* 2016; 14(1):e33477.
40. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 2011; 21(10):1081-125.
41. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care* 2010; 33(3):676-82.
42. Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(9):5317-20.
43. Calina D, Docea AO, Golokhvast KS, Sifakis S, Tsatsakis A, Makrigiannakis A. Management of endocrinopathies in pregnancy: a review of current evidence. *International journal of environmental research and public health* 2019; 16(5):781.
44. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1:S81-90.
45. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(12):4464-72.
46. Das DK, Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay S, Neogi A. Thyroid hormone regulation of  $\beta$ -adrenergic receptors and catecholamine sensitive adenylate cyclase in foetal heart. *European Journal of Endocrinology* 1984; 106(4):569-76.
47. Oguz A, Tuzun D, Sahin M, Usluogullari AC, Usluogullari B, Celik A, et al. Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-deficient area. *Gynecological Endocrinology* 2015; 31(10):792-5.
48. Yuan P, Wang Q, Huang R, Cao F, Zhu Z, Sun D, et al. Clinical evaluation with self-sequential longitudinal reference intervals: pregnancy outcome and neonatal thyroid stimulating hormone level associated with maternal thyroid diseases. *West Indian Med J* 2013; 28-34.
49. Amouzegar A, Mehran L, Takyar M, Abdi H, Azizi F. Tehran thyroid study (TTS). *International journal of endocrinology and metabolism* 2018; 16(4 Suppl).
50. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocrine reviews* 2009; 30(4):376-408.
51. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97(3):777-84.

52. Sharifi F, Nezamdiba M, Kamali K. Thyroid function and its relation to insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus (GDM) compared with healthy pregnant women. *J Adv Med Biomed Res* 2014; 22(94):61-71.
53. Arbib N, Hadar E, Sneh-Arbib O, Chen R, Wiznitzer A, Gabbay-Benziv R. First trimester thyroid stimulating hormone as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2017; 30(18):2174-8.
54. Huang K, Xu Y, Yan S, Li T, Xu Y, Zhu P, et al. Isolated effect of maternal thyroid-stimulating hormone, free thyroxine and antithyroid peroxidase antibodies in early pregnancy on gestational diabetes mellitus: a birth cohort study in China. *Endocrine journal* 2019; EJ18-0340.
55. Al-Shoumer KA, Vasanthi BA, Al-Zaid MM. Effects of treatment of hyperthyroidism on glucose homeostasis, insulin secretion, and markers of bone turnover. *Endocrine Practice* 2006; 12(2):121-30.
56. Bilic-Komarica E, Beciragic A, Junuzovic D. Effects of treatment with L-thyroxin on glucose regulation in patients with subclinical hypothyroidism. *Med Arh* 2012; 66(66):364-8.
57. Deetman PE, Bakker SJ, Kwakernaak AJ, Navis G, Dullaart RP, PREVEND Study Group. The relationship of the anti-oxidant bilirubin with free thyroxine is modified by insulin resistance in euthyroid subjects. *PloS one* 2014; 9(3):e90886.
58. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clinical science* 2003; 104(1):7-15.
59. Ortega-González C, Liao-Lo A, Ramírez-Peredo J, Cariño N, Lira J, Parra A. Thyroid peroxidase antibodies in Mexican-born healthy pregnant women, in women with type 2 or gestational diabetes mellitus, and in their offspring. *Endocrine Practice* 2000; 6(3):244-8.
60. Chang HC, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2014; 25(3):138-45.
61. Kapadia KB, Bhatt PA, Shah JS. Association between altered thyroid state and insulin resistance. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics* 2012; 3(2):156.
62. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2005; 19(1):1-15.
63. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nature Reviews Endocrinology* 2012; 8(11):650-8.
64. Qiu C, Sorensen TK, Luthy DA, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein (CRP) concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2004; 18(5):377-84.
65. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes care* 2003; 26(3):819-24.
66. Galofré JC, Pujante P, Abreu C, Santos S, Guillen-Grima F, Frühbeck G, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone and insulin in euthyroid obese men. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2008; 53(3-4):188-94.
67. Vitacolonna E, Lapolla A, Di Nenno B, Passante A, Bucci I, Giuliani C, et al. Gestational diabetes and thyroid autoimmunity. *International journal of endocrinology* 2012; 2012.
68. Chen LM, Zhang Q, Si GX, Chen QS, Ye EL, Yu LC, et al. Associations between thyroid autoantibody status and abnormal pregnancy outcomes in euthyroid women. *Endocrine* 2015; 48(3):924-8.
69. Montaner P, Juan L, Campos R, Gil L, Corcoy R. Is thyroid autoimmunity associated with gestational diabetes mellitus?. *Metabolism* 2008; 57(4):522-5.
70. Gong LL, Liu H, Liu LH. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; 55(2):171-5.
71. Maraka S, Ospina NM, O'Keefe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington III CC, Stan MN, Murad MH, Montori VM. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016 Apr 1;26(4):580-90.
72. Jia M, Wu Y, Lin B, Shi Y, Zhang Q, Lin Y, et al. Meta-analysis of the association between maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2019; 144(3):239-47.
73. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017; 27(3):315-89.