МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Университетска болница „Александровска“

Катедра по вътрешни болести

АВТОРЕФЕРАТ

Тема

"Връзка между тиреоидна дисфункция по време на бременност и изява на гестационен захарен диабет"

на д-р Веселина Евтимова Яначкова,

за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“
по докторска програма “Ендокринология”
в професионално направление 7.1 “Медицина“

Научни ръководители – Проф. Здравко Каменов, дмн

Проф. Атанас Щерев, дм

Дисертационният труд съдържа 183 страници, от които въведение-3 страници, литературен обзор – 58 страници, методика на научното проучване с резултати – 70 страници, дискусия и изводи – 19 страници, приноси – 3 страници, публикации във връзка с дисертационния труд– 2 страници, библиографска справка – 23 страници с 262 заглавия, от които 6 на кирилица и 256 на латиница. Материалът е онагледен с 69 фигури и 32 таблици. Проучването е проведено в САГБАЛ „Д-р Щерев“. Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от разширен Катедрен съвет на Катедра по вътрешни болести към УМБАЛ „ Александровска“, Медицински университет – София, състоял се на 05/07/2023.

Научно жури:

1. Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, дм- външен член за МУ-София, Медицински университет - Пловдив
2. Доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева, дмн - вътрешен член за МУ-София, Катердра по бътрешни болести на Медицински факултет при МУ-София
3. Доц. д-р Катя Николова Тодорова, дм – външен член за МУ-София, Медицински университет – Плевен
4. Доц. д-р Живка Бонева Асьова, дм – външен член за МУ-София- Медицински институт на МВР -София
5. Доц. д-р Петя Петрова Чавеева, дм – външен член за МУ-София, Медицински Университет Плевен

Резервни членове:

1.Доц. Атанаска Петрова Еленкова, дм– вътрешен резервен член за МУ-София, Клиника по ендокринология на Медицински факултет при Медицински университет – София
2. Проф. Таня Николова Тимева, дм- външен резервен член за МУ-София, Русенски Университет „ Ангел Кънчев“

Докторантът е отчислен с право на защита със заповед № РК36-1276/25.07.2023 г. от на Ректора на МУ-София, Акад. Лъчезар Трайков, дмн.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 09/11/2023 от ……часа в Аудитория “ Проф. Константин Чилов“

Забележка: Номерата на фигурите и таблиците в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....4

2. ВЪВЕДЕНИЕ…….....6

3. ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО.....8

5. ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО. 8

6. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ 9

7. РЕЗУЛТАТИ.....13

8. ОБСЪЖДАНЕ…….....77

9. ИЗВОДИ.....94

10. ПРЕПОРЪКИ И ПРИНОСИ.....95

11. СПИСЪК С НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЕ ВЪВ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯТ ТРУД…….....97

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЗД - захарен диабет

ТД- тиреоидна дисфункция

GDM - гестационен Захарен диабет

Т4 - тироксин

Т3 - трийодтиронин

TSH - тиреостимулитащ хормон

TBG - тироксин-свързващият глобулин

ТТ4 - тотален тироксин

ТТ3 - тотален трийодтиронин

FT4 - свободен тироксин

FT3 - свободен трийодтиронин

D_1, D_2, D_3- дейодинази 1,2,3

anti-TPO, МАТ - антимикрозомални антитела

ТАТ - антитиреоглобулинови антитела

TSH-R-Ab - антителата стимулиращи тиреоидния рецептор

hCG - човешки хорионгонадотропин

ИТМ - индекса на телесна маса

г.с. - гестационна седмица

ТГТ - транзиторната гестационна тиреотоксикоза

ИМХ - изолирана майчина хипотироксинемия

АРТ - асистирана репродуктивна техника

НГТ - нарушен глюкозен толеранс

НГГ - нарушена гликемия на гладно

ОГТТ - орален глюкозотолерантен тест

HOMA-IR - хомеостазен модел за оценка на инсулинова резистентност

IR - инсулинова резистентност

КЗГ- кръвна захар на гладно

СЗО - Световна Здравна Организация

PlGF - плацентарен растежен фактор

PAPP-A - pregnancy-Associated Plasma Protein-A

s-flit-1 - soulable FMS-like thyrosin kinasae 1

AACE - American Association of Clinical Enocrinologist

ATA - American Thyroid Association

ES - Endocrine Society

ACOG - American college of Obstetricians and Gynecologist

IDF - Международната диабетна федереация

FIGO - Международна федерация по Акушерство и Гинекология

IFCC - International Federation of Clinical Chemistry

HbA1c - гликиран хемоглобин

MoM - multiples of the median

IFCC - International Federation of Clinical Chemistry

Въведение

Тиреоидната дисфункция и гестационният захарен диабет са двете най-чести ендокринни нарушения, които могат да бъдат регистрирани в хода на бременността. Нарушенията във функцията на щитовидната жлеза са свързани с промени в обмяната на въглехидратите и изява на инсулинова резистентност (ИР). Обичайно при пациентите с тип 1 захарен диабет (ЗД тип 1) се изследва функцията на щитовидната жлеза с оглед изключване на нарушения в рамките на второ автоимунно заболяване. Пациентите със захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2) изследват тиреоидна функция предвид свързаните с нея наддаване на тегло, ИР и промени в обмяната на веществата.

Тиреоидните заболявания и захарният диабет могат да се свържат в патофизиологичен аспект (30). Тези връзки имат своето значение и съответни последствия свързани с инсулинови нужди и инсулинова чувствителност. Неразпозната тиреоидна дисфункция може да наруши гликемичния контрол. Установена е връзка между тиреоидните хормони и базалните механизми контролиращи апетита, енергийния разход, като в крайна сметка това се свързва и с промени в инсулиновата чувствителност. Тиреоидната дисфункция е много по-често срещана при пациенти със захарен диабет (71,72). Честотата на тиреоидните нарушения в диабетната популация е 13,4 %, като е най-висока при жените с тип 1 захарен диабет (31,4) и най-ниска при мъже с тип 2 захарен диабет (6,9%) (70).

Бременността е състояние, което може да промени начина, по който балансират хормоналната продукция от щитовидната жлеза и глюкозната хомеостаза. При повечето бременни, съвършените механизми на адаптация на тялото, подсигуряват необходимите условия (хормонални, метаболитни) за нормално протичане на бременността. При част от бременните обаче, тези механизми не водят до необходимото приспособяване на продукцията на хормони от тиреоидеята, а предвид нейната роля по отношение на въглехидратната обмяна, това може да доведе до нарушения в последната.

По време на бременност основен акцент се поставя върху плацентата, която представлява голям ендокринен орган. От една страна нейни фактори като hGT, PLGF, s-flt-1, могат да променят тиреоидната функция. Ефектът и влиянието на тези фактори до голяма степен е зависимо от наличието или отсъствието на антитиреоидни антитела. Последните забавят адекватния отговор на тиреоидеята към стимулиращия hGT. В допълнение повишените нива на използваните като предиктори за усложнения в хода на бременността PlGF и s-flt-1, допълнително могат да повлияват нормалния отговор на тиреоидеята по време на бременността. Това се свързва с намаление в нивата на ФТ4 и повишаване на нивата на ТСХ. От друга страна плацентата произвежда редица контраинсуларни продукти като: плацентарен лактоген, прогестерон, естрадиол, соматотропен хормон, кортизол, плацентарен растежен фактор, PAAP-A, кортизол, пролактин, цитокини и др. Всеки един от тях може да допринесе за изявата на характерната за бременността инсулинова резистентност. Наднорменото тегло и затлъстяването съществуващи преди

бременността, а също и прекомерно бързото наддаване на тегло по време на бременност, са свързани със задълбочаване на тази инсулинова резистентност, което става и предпоставка за изява на въглехидратни отклонения.

Затлъстяването води до повишена периферна дейодиназна активност. Това променя съотношението на свободните тиреоидни хормони ФТ3: ФТ4 (трийодтиронин: тетрайодтиронин) в полза на ФТ3, който представлява биологично активният хормон. Промените в нивата на тиреоидните хормони са в основата на отклоненията в глюкозната хомеостаза, поради техните ефекти, свързани с ендогенната глюкозна продукция и инсулиновата резистентност. Добре известно е, че инсулиновата резистентност е една от основните предпоставки за изява на дисгликемия в хода на бременността.

Универсален скрининг за тиреоидна дисфункция по време на бременност не е приет. Изследване на тиреоидни хормони обикновено се препоръчва при бременни, които провеждат терапия, поради заболяване на щитовидна жлеза или знаят за съществуването на патология на последната, без да е провеждано лечение.

Когато се говори за въглехидратни отклонения, съществува универсален скрининг за откриване на Гестационен захарен диабет и съответните съсловни организации (ADA, FIGO, IDF, ACCE), препоръчват провеждането му да се осъществява в интервала 24-28 г.с. Твърде често обаче, регистрирането на въглехидратни нарушения в този срок на бременността, вече бива предхождано от изява на усложнения.

Основен аспект в съвременната медицина е превенцията. И тиреоидната дисфункция, и Гестационният захарен диабет могат да доведат до усложнения и неблагоприятен изход за бременността. Доказването на тесни взаимоотношения между тези нарушения, ще покаже необходимостта от ранен, задължителен, паралелен скрининг за двете най-чести ендокринни нарушения в хода на бременността още в първи триместър. Изготвянето на диагностичен алгоритъм ще даде възможност за ранна диагностика, лечение и превенция.

Цел

Да се установи връзката между тиреоидната дисфункция и изявата на въглехидратните нарушения при бременните, като се използват тиреоидните функционални тестове и маркерите на плацентацията PlGF и PAAP-A като предиктори за паралелната им изява.

Задачи

- Да се определи триместър-специфичен референтен интервал за TSH за съответния център.
- Да се изследват паралелно въглехидратна обмяна и тиреоидната функция на бременните жени.
- Да се анализират антропометричните показатели на бременни жени с установени GDM/ТД, както и на родените от тях деца спрямо тези на контролна група бременни без диабет.
- Да се проследят нивата на тиреоидните хормони в хода на бременността при пациентките с установени въглехидратни отклонения, като се определи честотата на изява на GDM при пациентките с ТД.
- Да се оцени значението на TSH, FT4, FT3 и съотношението FT3:FT4 като предиктори за въглехидратни нарушения при бременни с и без GDM.
- Да се оцени предиктивната стойност на PlGF и PAPP-A за наличие на ТД и GDM, както и за необходимостта от стартиране на фармакологична терапия при пациентки с GDM.
- Да се изготви диагностичен алгоритъм за проследяване на бременността по отношение на тези две ендокринни отклонения.
- Да се оцени необходимостта от ранно изследване на ТД и въглехидратна обмяна паралелно в I-ви триместър на бременността.

Материали и методи

1. Анализ на съдържанието (content-analysis)

В настоящатата разработка е направен подробен анализ на общоприети световни ръководства за менажиране на гестационен захарен диабет и тиреоидна дисфункция в хода на бременност. Анализирани са и данните на информацията, съдържаща се в Препоръки на добра клинична практика при захарен диабет и Препоръки за добра клинична практика при заболявания на щитовидната жлеза на Българското дружество по ендокринология 2019 г.

2. Място на провеждане на проучването – САГБАЛ „Д-р Щерев“, град София
3. Време на проучването – анализирани са данните на пациентки проследявали бременността си и родили в периода януари, 2017 – декември, 2020 година.

4. Обект на изследването - бременни жени с регистриран в хода на бременността гестационен захарен диабет.

5. Метод за анализ на анамнестичните данни – медицинско анкетиране – акцент върху възраст, индекс на телесна маса, придружаващи метаболитни отклонения (затлъсяване, артериална хипоертония, дислипидемия, данни за нарушен глюкозен толеранс или нарушена гликемия на гладно); фамилна анамнеза за тиреоидна дисфункция и/или захарен диабет.

6. Документален метод – представена от пациента медицинска документация.

7. Антропометричен анализ- определяне на ИТМ (ИТМ- см2/кг).

8. Лабораторен метод- изследване на лабораторни показатели

8.1. Плазмена глзкоза на гладно и на 60 и 120 минута в хода на ОГТТ (хексокиназен ензимен метод). Нивата на кръвна захар са изследвани посредством хексокиназен метод (Cobas 8000) с референтни граници за съответната лаборатория 3,8-6,1 mmol/l.

8.2. Гликиран хемоглобин (HbA1c)- изследването е осъществено посредством турбодиметричен метод TINIA (Turbidimetric inhibition immunoassay for hemolyzed whole blood), лабораторен метод, който е сертифициран от Националната програма за стандартизиране на гликиран хемоглобин (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP) и стандартизиран съобразно метода на проучването DCCT (Diabetes Control and Complications Trail).

8.3 Изследване на TSH, FT4, FT3, anti-TPO. Нивата на ТСХ са определени посредством имунохемилуминисцентен метод (Roche Cobas 8000, Switzerland), като референтният интервал на ТСХ за лабораторията за небременна популация - 0,27- 4,20 mUI/L. Нивата на ФТ4 са определени посредством имунохемилуминисцентен метод (Roche Cobas 8000, Switzerland), като референтният интервал за лабораторията ФТ4 за небременна популация е 12-22 pmol/l. Нивата на антителата са определени чрез електрохемилуминисцентен метод- ECLIA (Roche Cobas 8000, Switzerland). Съотношението FT3: FT4 е получено чрез разделяне на плазмените концентрации на FT3 на FT4. Междинният анализ на коефициентът на вариация е <5% за щитовидните хормони и <13% за щитовидните антитела. Долната граница за детекция на TSH е 0,005 mIU/l.

8.4. Изследване на PlGF, PAPP-A. Серумните нива на PAPP-A и PlGF са изследвани в периода 11-13 гестационна седмица в полза на скрининг за анеуплоидии. Техните нива са определени посредством електрохимилуминисцентен метод ECLIA (Roche Cobas 8000, Switzerland) и се представят като multiples of the median- MoM (кратни на медианата) след корекция направена въз основа на майчини характеристики и анамнеза - софтуер, предоставен от Фондацията по Фетална медицина в Лондон (Fetal Medicine Foundation London).

9. Инструментални методи

9.1. Ехография на щитовидна жлеза.

8. Методи за статистическа обработка на данните

10.1. Дескриптивна статистика - за описание на количествени променливи. Чрез нея, количествените данни са представени като средна аритметична (mean) и стандартно отклонение.

10.2. Методи за проверка на хипотези.

10.3. Т-тест за две независими извадки (Independent Samples Test)- проверка на равенство на две средни.

10.4. Непараметрични методи

- Метод хи-квадрат (Chi-square test), чрез който се търси връзка между две качествени променливи;

- Метод на Ман-Уитни (Mann-Witney), при който в две групи на една качествена

променлива е сравнена количествена променлива;

- Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Shapiro-Wilk - предварителни тестове за нормалност на разпределението, както и за еднаквост на дисперсиите на Fisher, за да се определи изборът на параметрични и непараметрични тестове за различия, проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива;

- Roc анализ - Receiver Operating Characteristic (ROC) – използван за сравняване на диагностичните тестове;

- Корелационен анализ.

Анализът беше извършен с помощта на Статистически пакет за социални науки (SPSS) v.20.0. Данните са изразени като проценти (числа), средни стойности или медиани. Изборът на параметрични и непараметрични тестове за разлики беше определен чрез предварителни тестове за нормалността на разпределението на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Вилк, както и за еднородността на дисперсиите на Фишер. Резултатите са представени като абсолютен брой и относителен дял за категорийните променливи и медиана, размах и (минимална и максимална стойности) интерквартилен размах (25 и 75 персентили) за количествените, тъй като тяхното разпределение се различава от нормалното (гаусово) разпределение. За пълнота са представени и средните аритметични.

Неметричните променливи бяха представени чрез относителни честоти (в проценти). Връзката между две категорийни променливи е оценена с хи квадрат анализ (екзактен тест на Фишер). При стойности на $p<0,05$ разликите са приети за значими.

За определяне на прагови нива (cut-off) на различни показатели, с цел оценката им като диагностични маркери за GDM и ТД, беше приложен методът на Receiver operating characteristic (ROC)-кривите. За най-добри бяха избрани онези стойности, които са най-малко отдалечени от горния ляв ъгъл на координатна система (координати 0; 1) или стойностите с най-голяма сума на чувствителност+специфичност (индекс на Юден).

За изследване на корелационните връзки между определяните показатели е използван коефициентът на Spearman (r), тъй като всички изследвани параметри не следват нормално (Гаусово) разпределение във всички групи.

9. Графичен и табличен анализ, служещи за онагледяване на получените резултати. Качествените и количествените променливи са представени чрез стълбовидна или лентова диаграма (bar chart/column chart); кръгова секторна диаграма (pai chart)

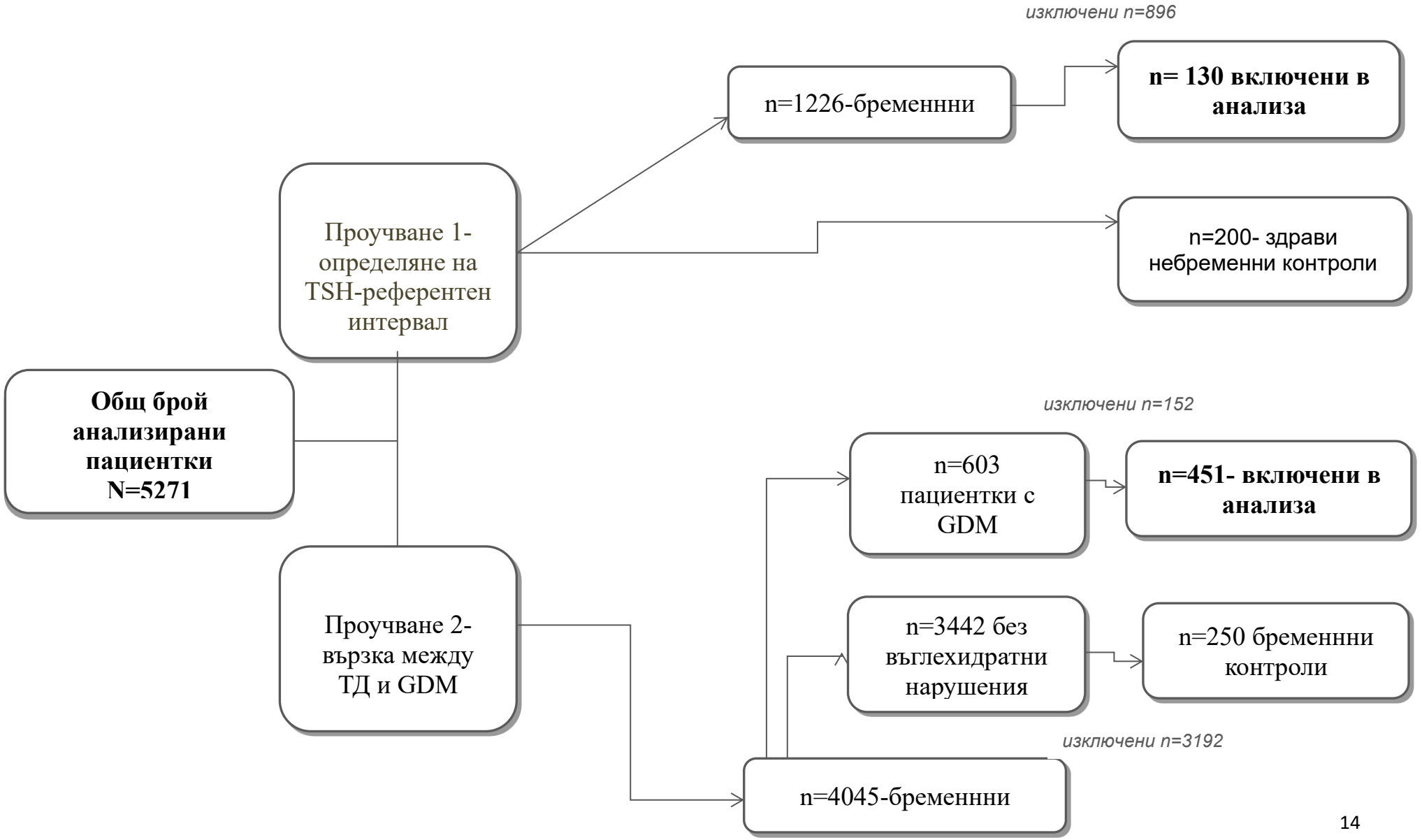
10. Етични аспекти– осъществяването на проучванията е съобразно националните и международни изисквания за провеждане на клинични проучвания, включително запазването на анонимността на участниците и неразкриването на личната информация за тях. Клиничното проучване е проведено след получено разрешение от Местна етична комисия към САГБАЛ „Д-р Щерев“ –протокол № 466/2018 г.

РЕЗУЛТАТИ

Представя се анализ включващ две проучвания с проспективен характер. За ползите на анализа са проследени и изследвани 5271 бременни жени, родили в Специализирана Акушеро-гинекологична болница за активно лечение „Д-р Щерев, град София в периода 2017-2020 година. Дадните на пациентките са съхранени и обобщение благодарение на валидираната интегрирана информационна система на болницата с национално покритие на пациентите в България (Joystick, ver.2.1). Проучването е одобрено от Институционалната Етична комисия на САГБАЛ „Д-р Щерев:, София, България.

I. Проучване 1- определяне на референтен интервал на ТСХ за съответния център и съответната изследвана популация бременни.
II. Проучване 2- анализиране и установяване на връзка между тиреоидната дисфункция по време на бременност и изява на гестационен диабет, за което като маркери за използвани тиреоидните функционални тестове и маркерите на плацентацията плазма-асоциран протеин PAPP-A и плацентарен растежен фактор- PlGF.

Фигура 1. Графично представяне на двете рамена на проучванията.



Проучване 1- Определяне на референтен интервал за TSH за САГБАЛ „ Д-р Щерев“

В повечето страни, както и в България, няма установени референтни граници за TSH по време на бременност. Ето защо се използват препоръките и критериите на големите съсловни организации- ATA, ETA, Endocrine society [3,6,7], които въз основа на съществуващите интерфериращи с нивата на тиреоидните хормони при бременни фактори и проведени популационни проучвания са излезли със становища за следване на определени фиксирани нива на TCX при бременните жени. От една страна това дава възможност за уеднаквяване на критериите при поставяне на диагноза тиреоидна дисфункция. От друга страна обчае, следването на фиксирани граници за нива на TSH по време на бременност, може да доведе до поставяне на неадекватна диагноза и лечение, което не се налага, и от своя страна също може да стане причина за изява на усложнения. Разликите между различните популации по отношение на етнос, социално-икономически аспекти, йодна профилактика, показва необходимост от създаване на триместър –специфични норми за нива на тиреоидните хормони при жените в репродуктивна възраст за съответния район или съответен център.

Направеното проучване има за цел да съпостави нивата на тиреостимулиращия хормон при бременни жени, изследвани при еднакви условия в съответния клиничен център, с общо приетите триместър-специфични лабораторни граници утвърдени за всички бременни. На тази база и съобразно спецификата на изследваната популацията, може да се определи доколко резултатите от направените изследвания, анализи и сравнения на различните показатели могат да се използват като общо-валидни за всички бременни. По такъв начин, ще се даде възможност да се оцени общоутвърденият референтен интервал за TSH от една страна, като граница за поставяне на диагноза тиреоидна дисфункция за съответната бременна популация. От друга в полза на проучването касаещо връзката между тиреоидната дифункция и изявата на GDM, ще може да се установи при какви нива на TSH се подозира възможност за изява на въглехидратни нарушения при всички бременни жени и дали фиксираните нива могат да служат и като препоръка за скрининг и за въглехидратни нарушения.

За целите на практиката Българското дружество по ендокринология (БДЕ) е взело под внимание и е заимствало препоръките на Endocrine society, според които, при липса на специфичен за

бременната популация триместър-специфичен референтен интервал за TSH, се използва фиксиран, както следва - първи триместър: 0,1 - 2,5 mIU / L; втори триместър: 0,2 - 3,0 mIU / L; трети триместър: 0,3 - 3,0 mIU /l [6]. Следването на фиксирани граници за нива на TSH по време на бременност, често води до поставяне на неадекватна диагноза и лечение, което не се налага, и от своя страна също може да доведе до усложнения.

Материали и методи: В полза на прочуване I, са анализирани данните на данните на 1226 пациентки, родили в болницата през 2017 год.

Включващи критерии:

1. Бременни с изследвани TSH и FT4 във всеки триместър на бременността;

2. Спонтанна, едноплодна бременност;

3. Възраст на майката под 40 год;

4. Без данни за тиреоидна дисфункция или фамилност за такава;

5. Без данни за захарен диабет;

6. Без данни за прием на медикаменти, които засягат тиреоидната функция;

Изключващи критерии:

1. Липса на данни за нива на тиреоидни хормони във всеки триместър.

2. Регистрирани положителни титри на антитиреоидни антитела (anti-TPO, anti-Tg или и двете);

3. Бременни на терапия с левотироксин.

4. Хиперемезис гравидарум;

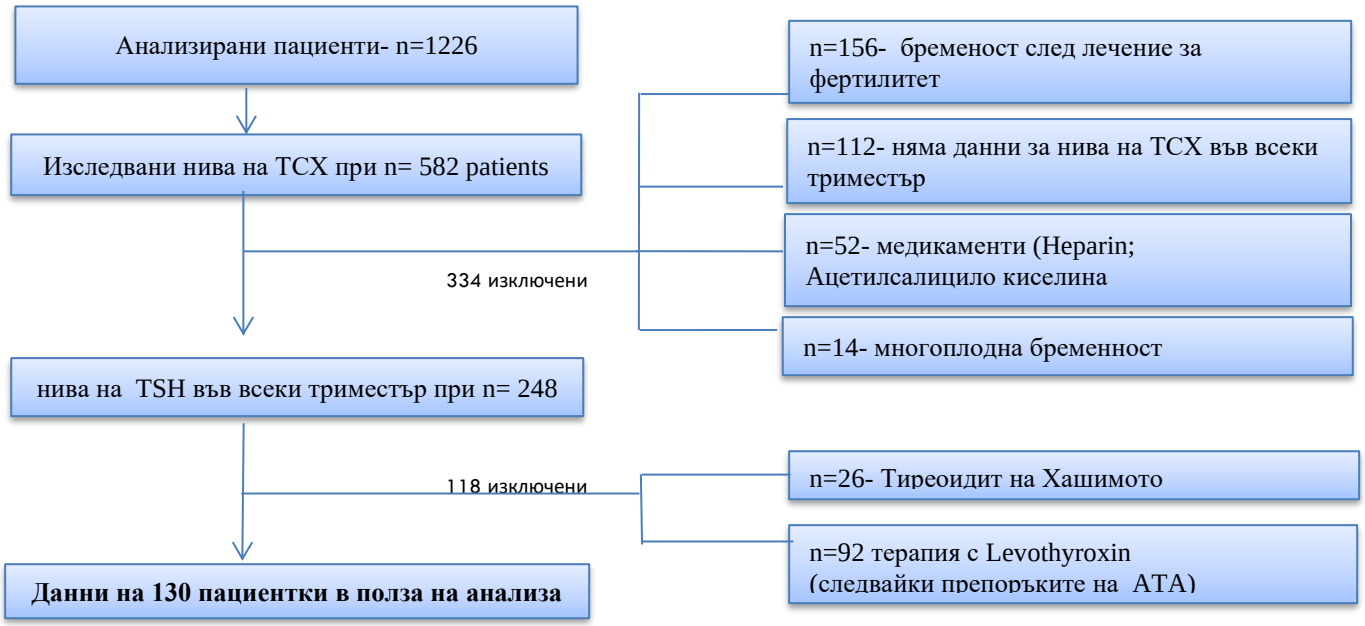
5. Многоплодна бременност;

6. Пациентки забременели след асистирани репродуктивни технологии.

От общия брой проследени пациентки, при 582 е изследвана тиреоидна функция. Изключени бяха n=334 жени поради: бременност след използване на асистирани репродуктивни технологии; липса на информация за тиреоидна функция във всеки триместър на бременността; употреба на медикаменти интерфериращи с тиреоидната функция; двуплодна бременност**.** При останалите 248 жени тиреоидна функция е изследвана във всеки триместър. При 118 от тях, изследването на нивата на щитовидните хормони е направено поради данни за тиреоидна патология и провеждане

на терапия с левотироксин, поради което те също са изключени от анализа. За ползите на проучването остават включени 130 жени, при които тиреоидна функция е изследвана контролно, т.е. те нямат установена тиреоидна патология, нямат фамилност за тиреоидна дисфункция, анти-ТРО негативни са, и не провеждат терапия свързана с щитовидна патология (фиг. 17).

Фигура 2. Формиране на извадката.



Направено беше сравнение на средните стойности на TSH на анализираните 130 бременни жени със средните стойности на TSH на група от 200 небременни жени, без клинични и лабораторни данни за тиреоидна дисфункция, без данни за автоимунно тиреоидно заболяване, фамилност за тиреоидно заболяване или прием на медикаменти интерфериращи с тиреоидната функция. Контролната група пациентки беше внимателно подбрана по отношение на възраст и индекс на телесна маса, така че двете групи да не се различават по тези показатели. (таб.7). Сравнението беше направено с идеята да се установи каква е разликата между съответната здрава популация бременни спрямо небременни жени по отношение на нивата на тиреоидните хормони. Както беше посочено факторът бременност промения изискванията към продукцията на хормони от щитовидната жлеза. Благодарени на това се осъществява и компенсацията на тиреоидеята към по-високите нужди, които бременността поставя. Сравнението между двете групи пациентки

(бременни/не-бременни) по отношение на различните показатели е направено с U-теста на Mann-Whitney.

Резултати:

При участващите в анализа бременни жени, нивата на TSH и FT4 са изследвани както следва:

- първи триместър, в периода до 12 гестационна седмица (г.с.)
- втори триместър, в периода до 22 г.с.
- трети триместър, нива изследвани след 22 г.с.

Срокът на бременността е определен на базата на датата на последната менструация на пациентките и съответно ултразвуков преглед от специалист по акушерство.

Антитиреоидни антитела са изследвани еднократно само в първи триместър на бременността, успоредно с първото изследване на тиреоидните хормони.

Таблица 1. Основни анализирани характеристики на изследваните пациентки

Параметри	**Бременни (n=130)**	**Контролна група (n=200)**	**p-value**
Възраст (средно)	33,8 год.	34 год.	NS
ИТМ (средна)	27,83 кг/м^2	27,17 кг/м^2	NS
TSH (mIU/L) **(средна стойност)**	I-триместър- 2,219 mIU/L II-триместър – 2,422 mIU/L III-триместър -2,783 mIU/L	2.572 mIU/L	<0.01*

* Statistically significant differences

Таблица 2. Сравняване на нивата на свободния тироксин (FT4) при двете групи пациентки.

Пациенти	FT4 (pmol/L)	anti-TPO/TAT
Бременнни- I- триместър	15,202 pmol/L	отрицателни
II-триместър	13,509 pmol/L	
III –триместър	12,002 pmol/L	
Контролна група	14,565 pmol/L	отрицателни
p-value	<0.01*	

* Statistically significant differences

Сравняването на тези две групи бременни, показва и очакваното, а именно нивата на ТСХ при здравите бременни са по- ниски от тези на здравите небременни жени (p<0,01). Нивата на ФТ4 са най-високи при бременни в първият триместър (p<0,01).Това е повтърждение на необходимостта от прилагане на специфични за бременните референтни интервали за ТСХ. Разликата се обяснява с фактора бременност, което показва, че дори в началото на бременността, здравите бременни жени показват по-ниски нива на TSH, което вероятно ще определи и адекватната компенсация на тиреоидеята в хода на бременността. В последният триместър на бременността, разликите в нивата на хормонални показатели вече се дължат на дълбоките промени, които състоянието поставя.

2/ Определяне на триместър-специфичен референтен интервал за конкретният център- в съответствие с данните на Международната федерация по Клинична биохимия, международните препоръки за тиреоидна диагностика и терапия сочат, референтния интервал да бъде между 2,5-ия и 97,5 персентил на съответната популация с нормален йоден прием и без данни за автоимунни тиреоидни заболявания. Минималният брой пациенти, необходими за изработване на референтен интервал е 120.

На базата на заложените препоръки на International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) беше определен референтен интервал за ТСХ. Приложен беше методът на персентилите с използване на процедура на зареждането (bootstrapping).

Анализът на данните е извършен посредством специализирания програмен продукт RefVal 4.11 (HE Solberg, Oslo, Norway).

Таблица. 3. Резултати от определянето на TSH триместър специфичен интервал

TSH	Долна граница	Горна граница
I триместър	0,30	2,97
90% confidence interval (CI)	0,127-0,510	2,675-3,168
II-триместър	0,596	3,514
90% confidence interval	0,418- 0,987	3,376 -4,207
III-триместър	1,647	3,87
90% confidence interval	1,147- 2070	3,695 – 3,980

На базата на направения анализ и съобразно изискванията за прилагане и използване на метода за определяне на референтен интервал, установените триместър-специфични граници на TSH за САГБАЛ „Д-р Щерев“ са както следва I-ви триместър 0,3-2,9 mIU/L ; II-ри триместър 0,5-3,5 mIU/L; III-Ти триместър 1,64-3,87 mIU/L. При 17 от анализираните жени, в последният триместър е включена терапия с ацетилсалицилова киселина и фраксипарин след края на втори триместър поради риск от изява на преeклапсия. Установените триместър-специфични референтни интервали за TSH за САГБАЛ „Д-р Щерев“ се различават от фиксираните граници препоръчани от АТА и ЕТА. Следването на съответните установени интервали би променило съществено поставянето на диагноза и съответно необходимостта от провеждането на терапия в хода на бременността при голяма част от бременните пациентки.

Недостатъци на проведеното проучване: броят на анализираните пациентки; липсата на информация за часовия диапазон на изследване на тиреоидна функция при част от пациентките; липсата на възможност за изследване на йод в урина (но поради факта, че България е определена за йод достатъчна страна, условно беше прието, че изследваните бременни не са в йоден дефицит). Независимо от това, данните по отношение на йодната достатъчност могат да бъдат приети за

напълно достоверни, след публикуването през 2020 година на популационно проучване на Анна-Мария Борисова и сътр., показващо йодна достатъчност сред изследвана популация бременни [3].

Поради липса на консенсус и валидирани препоръки за оценка на показателите на тиреоидна функция в България, за целите на проучване 2, все пак се използваха заложените и утвърдени от големите съсловни организации, триместър специфични референтни граници за нива на TSH .

II. Проучване 2 - Връзка между тиреоидна дисфункция и гестационен захарен диабет

Анализирани са данните на 5271 пациентки, родили в САГБАЛ „ д-р Щерев“ за периода 01.01.2017 г. – 31.12.2020 год. През 2017г. ражданията са 1226, от които 369-нормални раждания, 857 – с оперативно родоразрешение. За 2018г. - ражданията са 1317, от които 475 - нормални раждания, 842 – с оперативно родоразрешение. За 2019г.- ражданията са 1361, от които 740 – с оперативно родоразрешение, 621- нормални раждания. За 2020 г. ражданията са 1367, от които - 913 нормални раждания, 454- опреативно родоразрешение.

Таблица 4. Раждания в САГБАЛ „ д-р Щерев“ за периода 01.01.2017 г. – 31.12.2020 год.

Година	Брой раждания	Partus normalis	Sectio Caesarea
2017	1226	369	857
2018	1317	475	842
2019	1361	621	740
2020	1367	913	454

Намаляването на броя на оперативните родоразрешения от и след 2020 година, се свързва със заложена стратегия от страна на акушер-гинеколозите и ръководството на лечебното заведение за редуциране на излишният цезаризъм. Оперативно родоразрешение от 2019 година в САГБАЛ „Д-р Щерев“ се осъществява по индикации съобразени със състоянието на майката и плода, като решение за това се взема от комисия.

Критериите за включване:

• Бременни жени на възраст между 18-40 години;

• Диагностициран в хода на бременността GDM;

Анамнеза за нормална функция на щитовидната жлеза преди забременяването;

• Без анамнестични данни за въглехидратни нарушения преди забременяването;

• Едноплодна бременност.

Критериите за изключване :

• Възраст <18 години или > 40 години;

• Предшестващ диабет (тип 1 и 2);

Вече съществуваща дисфункция на щитовидната жлеза

• Многоплодна бременност.

От общия брой анализирани пациентки, при 603 е установен гестационен захарен диабет. Изключенни от анализа бяха 152 жени, поради: възраст на майката над 45 години (n=21); близначна бременност (n=43); данни за тиреоидна дисфункция и провеждане на субституираща терапия с тироксин от преди бременността (n=88).

За целите на проучването са проследени общо 701 пациентки, 451 от които (64,3%) с диагноза захарен диабет (ЗД) – случаи, а 250 (35,7%) - без такава диагноза (контроли). При пациентките с GDM, към момента на поставяне на диагнозата гестационен захарен диабет е изследвана тиреоидна функция.

Обособяване на групите пациентки

Група 1- наречена „случаи“, включва пациентки с установен в хода на ОГТТ гестационен захарен диабет.

Група 2 – наречена „контроли“, пациентки- без данни за въглехидратни нарушения преди или в хода на бременността, без данни за тиреоидна дисфункция преди бременността, но при които има изследвани нива на тиреоидни хормони към първи триместър от бременността.

Изследване на въглехидратна обмяна на пациентките:

Диагноза гестационен захарен диабет е поставена след провеждане на орален глюкозо-толерантен тест (ОГТТ), в съответствие с препоръките на Българско Дружество по Ендокринология [72], следващо препоръките на FIGO, ADA, IADSPAG [75; 81;107] и при наличие на поне 1 от следните критерии:

- кръвна захар на гладно (КЗГ) >5,1 ммол/л
- КЗ на 1-и час при ОГТТ>10,0 ммол/л
- КЗ на 2-и час при ОГТТ >8,5 ммол/л

При пациентките с GDM е изследван гликиран хемоглобин към момента на поставяне на диагнозата.

Изследване на тиреоидната функция на пациентките:

При вскички бременни, към момента на провеждане на ОГТТ е изследвана и тиреодина функция. Изследването включва клиничен преглед, лабораторно изследване на хормоните TSH; FT4, FT3, определяне на съотношение FT3:FT4, изследване на анти-TPO и анти-Tg антитела и ултразвуков преглед на щитовидна жлеза с оценка на кръвоснабдяването на жлезата.

Анализ на маркери на плацентацията – плацентарен растежен фактор PlGF и плазма-асоциран протеин-А- PAAP-A

При всички бременни жени, проследявани в САГБАЛ „ Д-р Щерев“ в полза на скриниг за анеуплоидии, и оценка на риска от преекламсия, се изследват hCG и PAPP-A, и PlGF, в периода 11-13 г.с в полза на скрининг за анеуплоидии.

Въз основа на броя регистрирани случаи на гестационен диабет сред изследваните жени, беше определен процентът на заболеваемостта в изследваната група.

Таблица 5. Честота(%) на гестационния захарен диабет сред изследваната популация бременни.

Година	Брой раждания	GDM	Процент на GDM
2017	1226	154	12,56 %
2018	1317	165	12,52 %
2019	1361	174	12,78 %
2020	1367	110	8,05 %

Прави впечатление значително по-ниският процент на диагностицирани с GDM пациентки през 2020 година. Това не се дължи на намаляване на заболеваемостта, а на пандемията от Covid-19. Ограниченията в свободното придвижване и достъп до адекватна медицинска помощ, ограничените възможности за престой в лабораториите, бяха свързани с невъзможност много от бременните, насочени за осъществяване на ОГТТ да проведат изследването.

Гестационният диабет е основен рисков фактор за неблагоприятен изход на бременността и е състояние със сравнително висока честота, която според различните популационни проучвания е между 1-28 % [75,76]. От изключително значение са ранната диагностика и своевременното лечение на това състояние. С универсалния скрининг за въглехидратни нарушения по време на бременност, който се препоръчва в интервала 24-28 гестационна седмица, диагнозата GDM, често се забавя. Много често препорки за провеждане на ОГТТ се правят след 30 г.с., когато физиологичната инсулинова резистентност е най-голяма и вероятността за позитивен за GDM тест е огромна. Случаи от клиничната практика показват, че често усложненията предхождат диагнозата. Не при всяка бременна жена има данни за рискови фактори за GDM, а също така има много случаи, в които пациентката не знае за съществуването на такива. Предвид възможността за ранни отклонения в нивата на кръвната захар при такива пациенти, изчакването до периода на универсален скрининг е предпоставка за късно диагностициране на GDM.

Но от направените изчисления показват, че средната честотата на GDM сред анализираните пациентки е **11,44 %.**

В таблица 6 са представани и сравнени средните стойности на майчини антропометрични характеристики и биохимични показатели съответно - възраст, индекс на телесна маса (ИТМ), плазмена глзкоза на гладно, кръвна захар на 60 и 120 мин. регистрирани в хода на ОГТТ, гликиран хемоглобин, нива на TSH, FT4, FT3; съотношение FT3:FT4; стойности на PAAP-A; PlGF, hCG представени като multiples of the normal median (MoM), начин на забременяване (спонтанна бременност или АРТ), поредност на бременности, начин на родоразрешение (PN –нормално раждане и SC - секцио Цезареа) в двете групи пациентки. Тъй като пациетките са проследени до раждането, в таблицата са представени и неонатали антропометрични характеристики като тегло, ръст, бипариетален диаметър, както и Апгар скор на 5 минута след раждането.

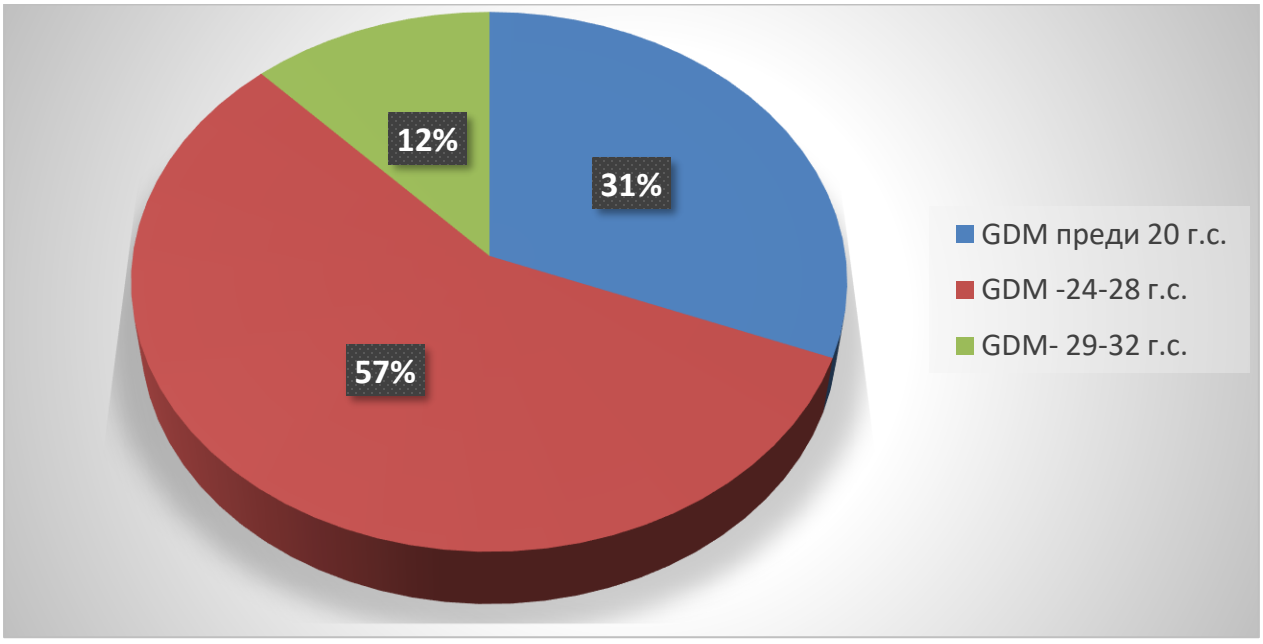
	Пациентки с гестационен диабет							Контролна група							P value
	N	mean	Мин	Макс	Персентили			N	Mean	Мин	Макс	Персентили			
	Валидни				25	50 (медиана)	75	Валидни				25	50 (медиана)	75	
Възраст	451	33,2	21,0	43,0	29,0	33,0	37,0	250	32,5	23,0	42,0	29,0	32,0	36,0	ns
ИТМ изходно	451	26,3	17,0	51,0	23,0	25,0	29,0	250	23,4	17,0	33,0	23,0	25,0	28,0	<0,001
ИТМ -3-ти триместър	451	29,2	20,0	47,0	26,0	29,0	32,0	250	28,6	20,0	38,0	25,8	28,0	32,0	ns
Поредна бременност	451	1,4	1,0	5,0	1,0	1,0	2,0	250	1,4	1,0	3,0	1,0	1,0	2,0	ns
Г.с. при диагноза захарен диабет	451	22,2	7,8	32,0	17,0	24,0	27,0	250	19,7	8,0	32,0	14,0	20,0	24,0	<0,001
КЗ на гладно	451	5,5	3,7	13,4	5,2	5,4	5,7	250	4,8	3,7	7,8	4,2	4,7	5,2	<0,001
КЗ - 60 мин.-ОГТТ	451	9,8	4,8	15,1	8,8	10,1	10,8	250	8,21	5,1	9,6	6,2	8,5	9,8	<0,001
КЗ -120 мин-ОГТТ	451	7,5	3,3	14,6	6,3	7,5	8,6	250	6,38	4,1	8,2	5,8	7,8	8,1	<0,001
PAPP-A MoM	451	1,2	0,2	4,4	0,7	1,0	1,5	250	1,3	0,4	4,2	0,9	1,2	1,6	<0,001
hGT-MoM	451	1,2	0,2	7,3	0,6	1,0	1,5	0							
PLGF-MoM	451	1,0	0,1	2,8	0,7	0,9	1,2	250	0,8	0,3	1,3	0,6	0,7	0,8	<0,001
TSH	451	2,5	0,0	12,7	1,6	2,3	3,3	250	1,6	0,2	3,1	1,2	1,6	2,1	<0,001
FT4	451	13,3	6,4	24,7	11,4	12,9	14,7	250	14,1	8,7	24,5	12,3	13,8	15,6	<0,001
FT3	451	4,1	2,1	7,3	3,6	4,1	4,6	250	3,9	2,1	5,4	3,4	4,0	4,4	0,007
FT3:FT4 ratio	451	0,3	0,1	0,8	0,3	0,3	0,4	250	0,3	0,1	0,5	0,2	0,3	0,3	<0,001
HbA1c	451	5,5	4,4	9,0	5,2	5,4	5,6	0							
Тегло на новороденото	451	3366,4	2120	4380	3050,	3360,0	3650,	250	3214,8	2200,	3950,	3000	3250,	3450,	<0,001
Ръст на новороденото	451	50,0	41,0	55,0	49,0	50,0	51,0	250	49,5	44,0	53,0	48,0	50,0	51,0	<0,001
BPD	451	94,5	67,4	107,0	92,0	95,0	97,4	250	94,7	67,0	107,0	92,0	95,0	98,0	ns
Apgar	451	8,6	6,5	9,5	8,5	8,5	9,0	250	8,6	7,5	9,5	8,5	8,5	9,0	ns
Об. Корем	451	111,0	83,0	148,0	104,0	110,0	117,0	0							ns

Таблица 6. *Сравняване на майчини и неонатални характеристики при двете групи пациентки.*

Диагнозата GDM е поставена в хода на проведен в различен срок на бременността (до 20 г.с.; между 20 и 28 г.с; между 28-32 г.с.) ОГТТ. Разликите от времето на провеждане на теста с глюкоза са свързани с това, че общоприетият универсален скрининг за гестационен захарен диабет се препоръчва в интервала 24-28 г.с. По-ранното провеждане на изследването обикновено е свързано с наличие на рискови фактори за изява на GDM. Изследването проведено след 28 г.с. е провокирано от една страна от липса на такова в периода 24-28 г.с. или от изявени вече усложнения от страна на майката, плода или двете.

На базата на анамнестичните данни - настояща, минала, фамилна анамнеза; физикален статус и лабораторни изследвания, при n=132 от жените поради затлъстяване, данни за синдром на поликистоза на яйчници и доказана инсулинова резистентност, фамилност за ЗД и/или тиреоидна дисфункция, е проведен скрининг за GDM преди 20 г.с., при n=268 – универсален скрининг, който се провежда в общоприетия срок на бременността, а именно между 24-28г.с. При n=51 жени, скрининг за GDM е направен в периода след 28г.с. (29-32 г.с) поради ултразвукови данни за плод по-голям за гестационната възраст (над 95 персентил), преценено на базата на измерване на фемур, раменна кост и обиколка на корема на плода; както и количество на околоплодна течност (максимален вертикален джоб) над 95 персентил, установено въз основа на ултразвуков преглед.

Фигура 3. Процентно представяне на пациентките с GDM, доказан в различните триместри от бременността.



Най-голям е броят на пациентките с проведен скринингов ОГТТ и доказан гестационен захарен диабет в периода 24-28 г.с., което се обяснява с рутината в препоръките за това изследване.

Редица фактори са предразполагащи към изявата и на гестационен диабет и на тиреоидна дисфункция. Познаването и целенасоченото им търсене са от изключително значение за отсяването на групи пациентки в риск. Това стои в основата на навременната диагноза и съответно терапия.

И тук се поставя се въпросът, как да се процедира с жените без съществуващи рискови фактори. Липсата на анамнестични данни за предразполагащи фактори, дава ли достатъчна сигурност срещу изява на определено заболяване.

Обърнато беше внимание на определени рискови фактори, които бяха анализирани сред пациентките с установен гестационен диабет, като целта беше да се определи процентът на жените, които изявяват въглехидратни нарушения, имат отклонения в тиреоидните функционални тестове, но нямат предразполагащи рискови фактори.

Сравнителен анализ на двете групи пациентки беше направен по отношение рисковият фактор фамилна анамнеза за захарен диабет и/или тиреоидна дисфункция. (таб.7). Пациентктите от контролната група, нямат фамилна обремененост нито за захарен диабет (ЗД), нито за тиреоидна дисфункция (ТД). При пациентките с GDM, над половината имат някакъв наследствен компонент -захарен диабет, тиреоидна дисфункция или и двете (58,5%), $p<0,001$.

В групата на пациентките с гестационен диабет, фамилна обремененост за ЗД се наблюдава при 32,2% , като при 18,8% от тях се касае за фамилност само по отношение на ЗД, а при 36,1% има данни за фамилност по отношение на двете патологии. Фамилна обремененост за тиреоидна дисфункция има при 7,6% (4,2% само тиреоидна патология, без ЗД, а при 2,4% - и двете). Едновременно фамилност за ЗД и ТД се регистрира при 61,0%.

Таблица 7. Процентно разпределение на пациентките в двете групи по отношение фамилна анамнеза за диабет, тиреоидна дисункия или двете (%)

Фамилност	Група GDM	Контролна група	p-value
Не	n= 187 (41.5 %)	n= 250 (100%)	<0.001
Да	n= 264 (58.5%)	n= 0	
ФА за захарен диабет	n= 184	n=0	
ФА за тиреоидна дисфункция	n= 44	n=0	
ФА за ЗД и ТД	n= 36	n=0	

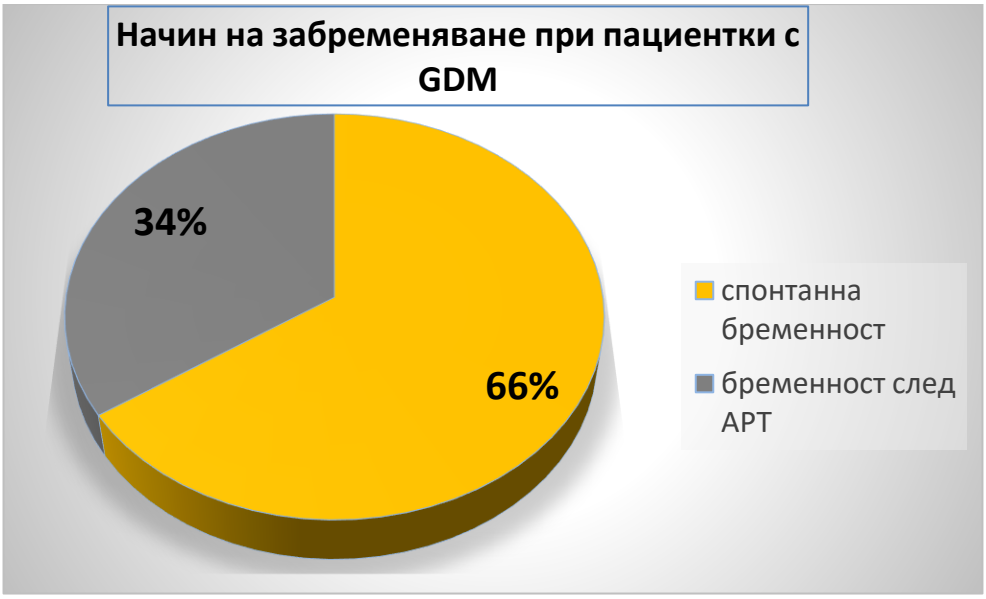
Абревиатури: ФА-фамилна анамнеза; ЗД-захарен диабет; ТД- тиреоидна дисфункция

Бременността, постигната след прилагане на асистирани репродуктивни техники (АРТ) е с повишен риск за изява на GDM, като основни рискви фактори за това за са: приложението на GnRH, което се използва при АРТ, майчината възраст, телесното тегло на бременноста, фамилната обремененост със ЗД, съществуваща преди бременността хипертония, тютюнопушене по време на бременността, паритета.

Таблица 8. Начин на забременяване на пациентките – спонтанна бременност, бременност постигната след АРТ

	Група GDM	Контролна група
Забременяване		
Спонтанна бременност	n=296 (65.6 %)	n=159(63.6%)
Бременност след АРТ	n=155 (34.4%)	n=91 (36.4%)
Раждане		
Partus normalis	n=147 (32.6%)	n=69 (27.6%)
Sectio Caesarea	n=304 (67.4%)	n=181 (72.4%)

Фигури 4 и 5. Графично представяне на сравнението по отношение на начина на забременяване при двете групи пациентки

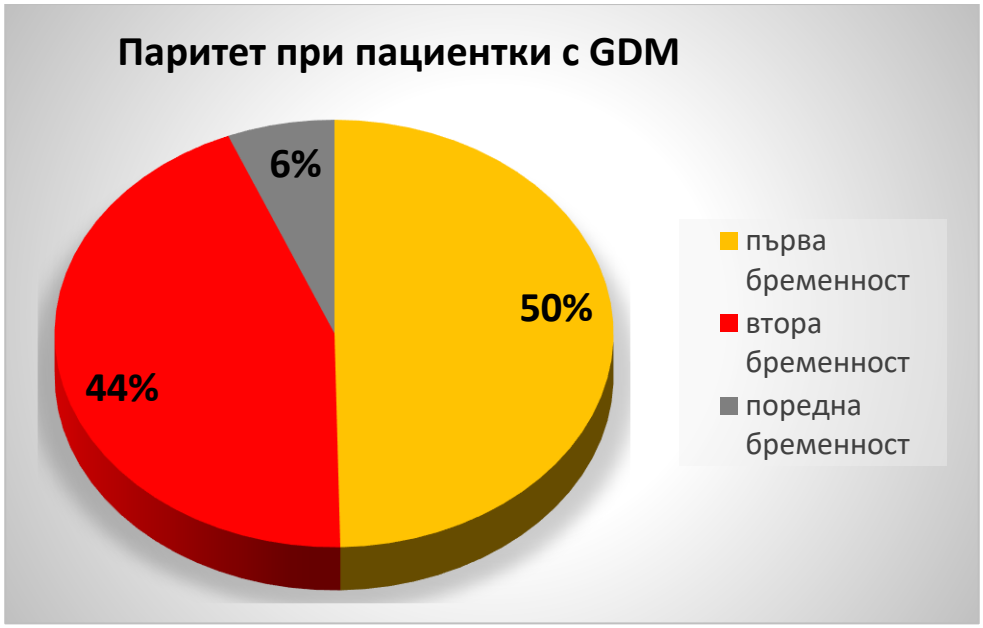


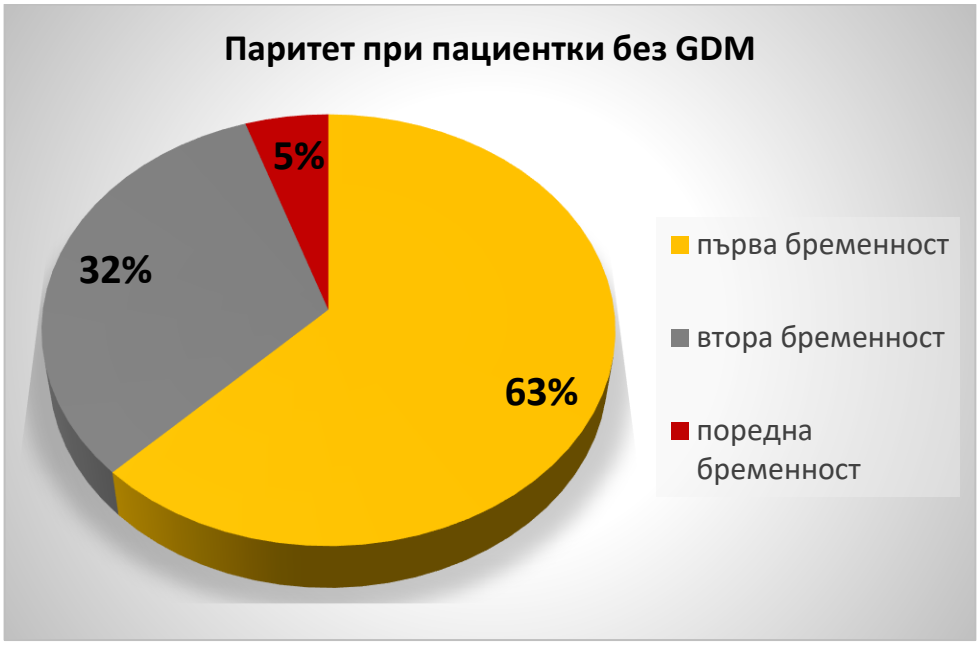


При пациентките в групата с GDM, както и в контролната група, преобладават спонтанните бременности - P=0,0006. Разгледана отделно, групата на пациентките с гестационен диабет, преобладават асистираните техники на репродукция.

Пациенките в двете групи са сравнени и по фактора поредност на бременностите (паритет).

Фигури 6 и 7. Графично преставяне на паритета при двете групи пациентки





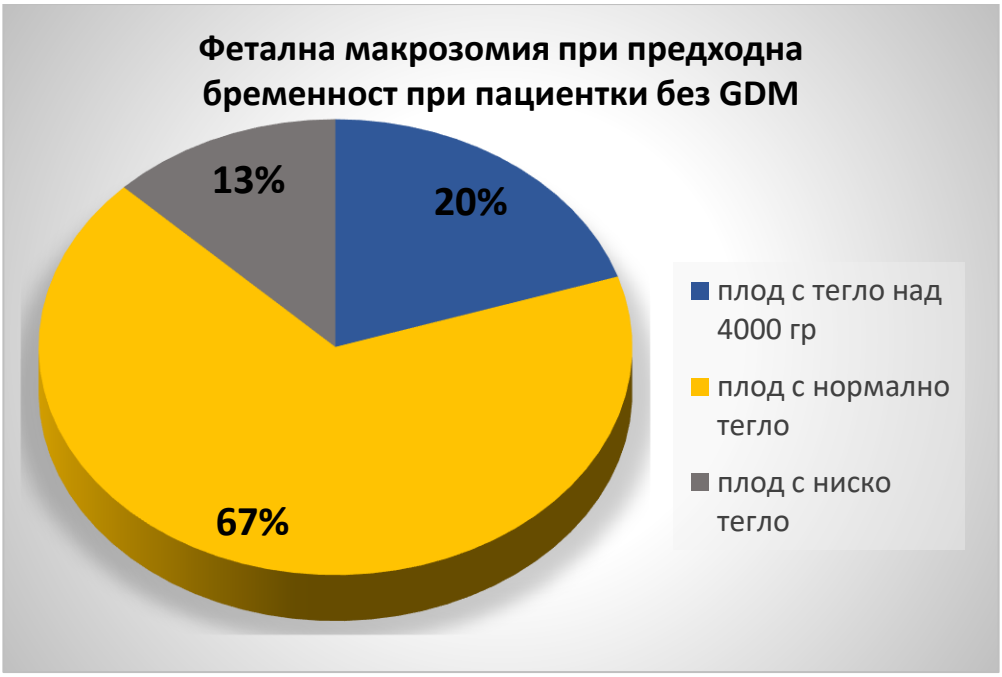
Мулитпаритета е рисков фактор за изява на гестационен захарен диабет. От друга страна поредността на бременностите повишава вероятността за изява на тиреоидна дифункция особено в рамките на автоимунно тиреоидно заболяване. В изледваните групи преобладават примипаритетните пациентки- в групата с GDM- приблизително 50 %. Това отново поставя

въпроса за времето за провеждане на скринингов ОГТТ, защото при липса на рискови фактори диагнозата закъснява**.**

Рисков фактор за изява на гестационен диабет е раждането на плод с тегло над 4000 грама при предходна бременост. Наблюдава се статистически значима разлика ($p<0,001$) по отношение феталната макрозомия при двете групи пациентки. Жените с GDM в по-висок процент (n=68 спрямо n=19) са с анамнеза за раждане на плод с тегло над 4000 грама.

Фигури 8 и 9. Графично представяне на сравнителния анализ по отношение фактора фетална макрозомия при предходна бременност при мултипаритетните жени от двете групи

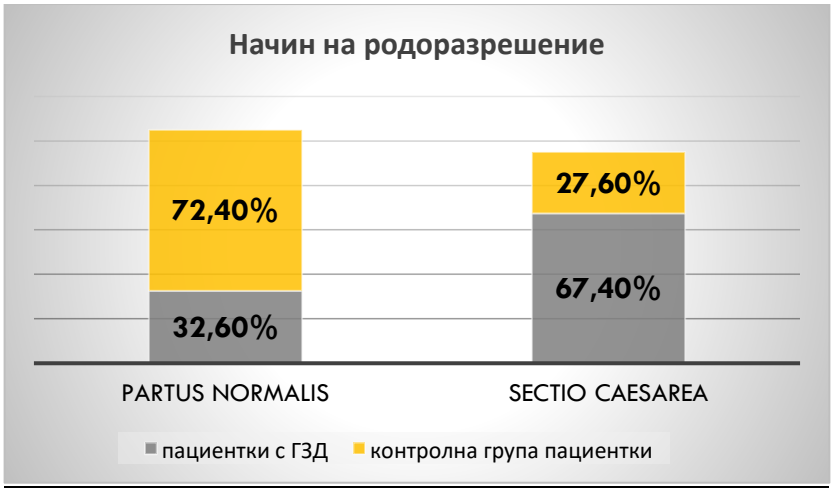




Прави впечатление,че при n=104 от жените в групата с GDM, теглото на новороденото е нормално, а при n=27 теглото на новороденото е ниско. Ако препоръка за скриинг се прави по отношение на този фактор, при половината от пациентките диагнозата ще закъснее.

Гестационният диабет е фактор, който може да повлияе начина на раждане, поради усложненията, които могат да бъдат изявени, поради което е и една от причините за повишаване от риска за оперативно родоразрешение.

Фигура 10. Графично представяне на сравнителния анализ направен по отношение начина на раждане при двете групи пациентки.



Наблюдава се статистически значима разлика по отношение на начина на родоразрешение сред наблюдаваните групи пациентки ($p<0,01$). Прави впечатление, че при пациентките в групата с GDM, честотата на оперативното родоразрешение е по-висока.

Фигура 11. Графично сравнение на пациентките в двете групи по отношение на показателя възраст.

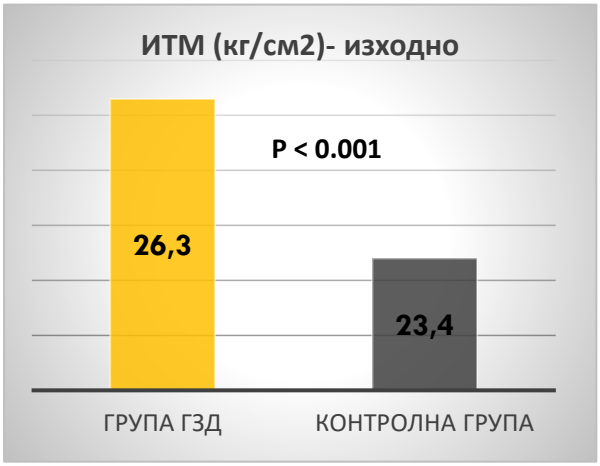


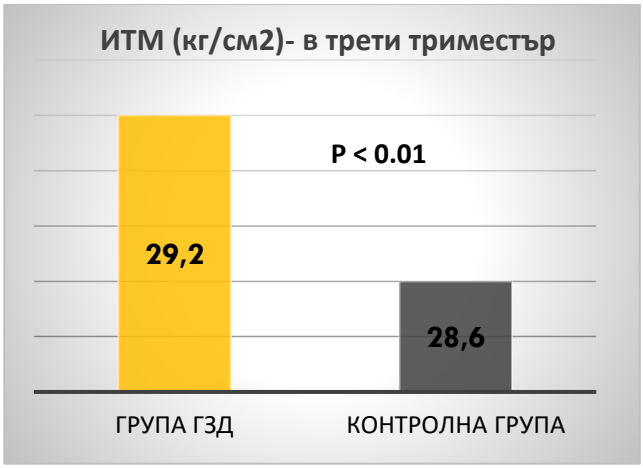
В посочената графика средната възраст на изследваните пациентки в групата с гестационен захарен диабет е 33,2 г., а 32,6г. за контролната група. Анализирани поотделно, няма статистически значима възрастова разлика p=0,0022.

Затлъстяването е основен фактор за изява на инсулинова резистентност и въглехидратни нарушения. Бременността е състояние на физиологична IR, резултат от допълнителното въздействие на плацентарните хормони. При бременни с наднормено тегло и затлъстяване от преди бременността, тази IR се задълбочава, като заедно с това се задълбочава и нискостепеннното възпаление. Тези процеси най-общо резултират в нарушения в глюкозния толеранс.

28.6 % от пациентките с GDM в направеното проучване са със затлъстяване от преди бременността.

Фигури 12 и 13. Графично сравнение на пациентките в двете групи по отношение на показателя индекс на телесна маса (ИТМ) в първи и трети триместър от бременността





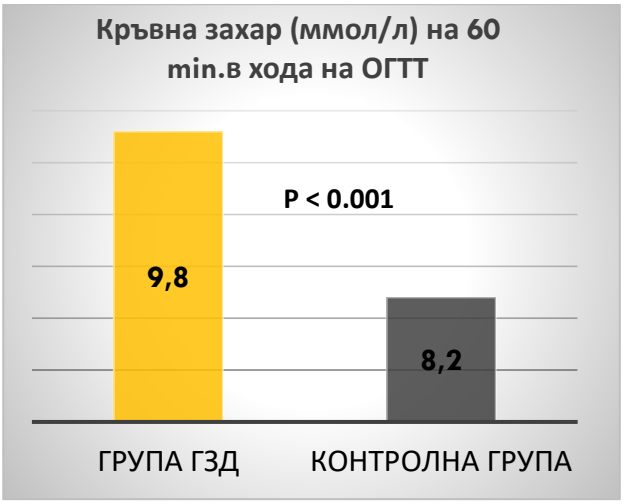
Налице е статистически значима разлика по отношение на телесното тегло между двете групи пациентки изходно (към момента на забременяването). Средният ИТМ на изследваните пациентки в групата с гестационен захарен диабет е 26,3 кг/см^2, докато за контролната група стойността е 23.4 кг/см^2 (p<0,0001).

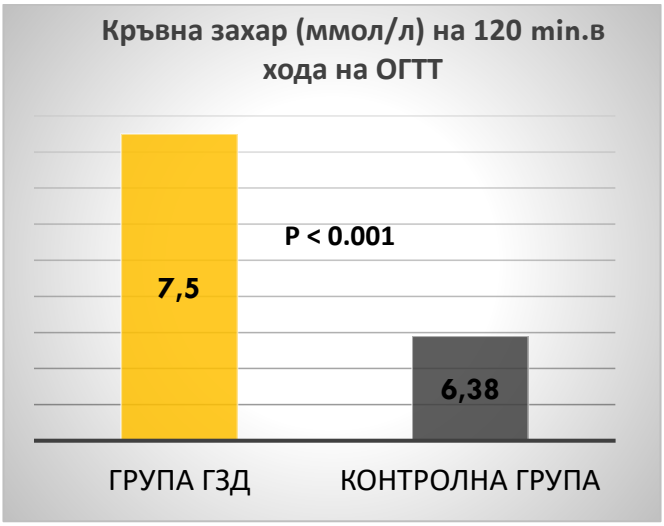
Наднорменото тегло, затлъстяването, а също и бързото наддаване на тегло в ранните срокове на бременността, се явяват рисков фактор за изява на GDM

В хода на бременността, проследяването на пациентите показва, че средното наддаване на тегло до 24 г.с. при пациентите с GDM, установен в периода на провеждане на универсален скрининг е – 12,3 кг, спрямо контролна група пациентки, при които това наддаване е 7,2 кг. Очаквано, не се доказаха големи различия в средните стойности на двете групи по отношение на ИТМ в края на бременността. Това се обяснява с адекватния самоконтрол и регулираното наддаване на тегло при пациентките в групата с GDM.

Фигури 14, 15, 16. Графично представяне на средните стойности на: кръвна захар в хода на ОГТТ при пациентките в групата с GDM и контролната група пациентки







Нивата на кръвна захар на гладно (p<0,001), при пациентите с гестационен диабет са по-високи (медиана 5,5 спрямо 4,8 при контролите), аналогично резултатите са такива и по отношение на стойностите на плазмената глюкоза от 60 и 120 мин. в хода на ОГТТ (p<0,001). Добре известно е, че кръвната захар на гладно е независим рисков фактор за макрозомия при плода.

Значение на кръвната захар на гладно в диагностичния алгоритъм на гестационния захарен диабет (Бояджиева М.):

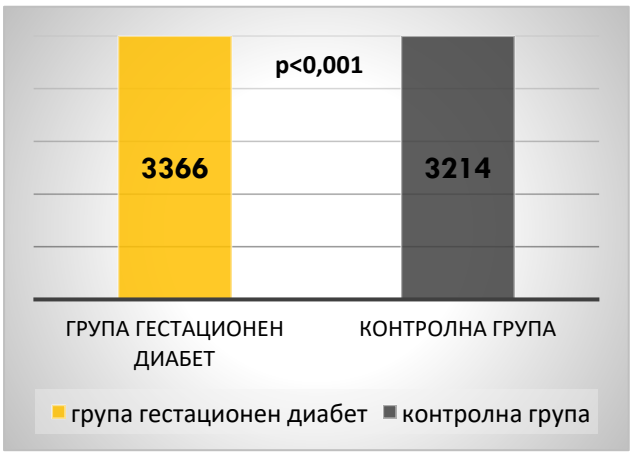
- КЗГ ≥ 5.1 ммол/л – специфичност 100% за доказване на ГДМ
- КЗГ ≤ 4.4 ммол/л – пропуска ГЗД в 4,8%

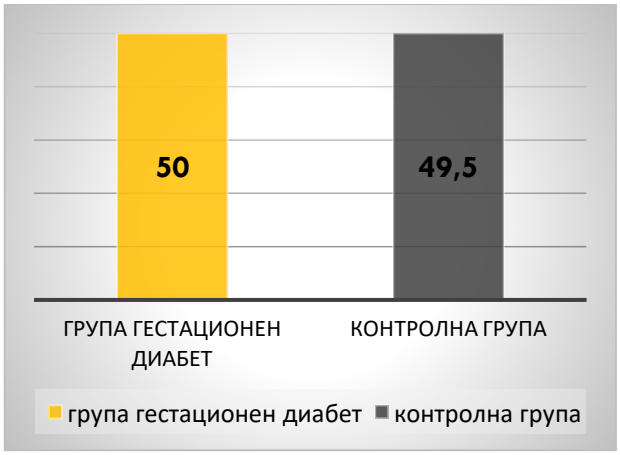
И в настоящия анализ се наблюдава такава зависимост, а именно пациентките в групата с GDM показват по-високи средни стойности на кръвната захар на гладно още в първи триместър на бременността.

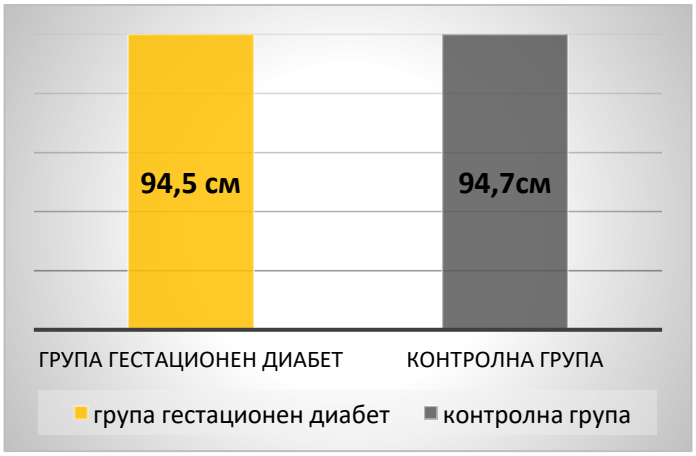
Неонатални характеристики

Сравнени са средните стойности на тегло, ръст, бипариетален диаметър, Апгар скор при новородените от пациентките с GDM и контролната група жени. Не се наблюдават статистически значими разлики и по отношение на бипариеталния диаметър, както и по отношение на Апгар скор при раждането (APGAR е усреднен за целите на анализа) на децата в двете групи пациентки. Но отново се подчертава адекватният контрол на метаболитни и хормонални показател на пациентките в групата с ГЗД в хода на бременността.

Фигури 17, 18 и 19. Графично представяне на сравнението на основните изследвани неонатални характеристики- тегло, ръст и бипариетален диаметър при раждането в двете групи пациентки.







Тегло на новороденото (p<0,001), при случаите с по-висока медиана (3360 грама спрямо 3250 при контролите). Ръст на новороденото (p<0,001), при случаите с по-високи средни рангове спрямо контролите (независимо от еднаквите медиани, тестът се основава на сравняване на средни рангове при двете групи).

Анализ на тиреоидната функция при пациентките с GDM и контролната група

По отношение на тиреоидна функция пациентките с регистриран гестационен диабет са разделени на:

1. Пациентки с установен GDM и данни за тиреоидна дисфункция отпреди бременността, които бяха изключени от анализа.
2. Пациентки с GDM и без данни за тиреоидно заболяване от преди бременността. При тези жени към момента на поставяне на диагнозата гестационен захарен диабет, са изследвани нивата на TSH; FT4; FT3, антитиреоидни антитела. На базата на тези изследвания и съответно утвърдените препоръки за поставяне на диагноза тиреоидна дисфункиция при бременни, тази група е подразделена на следните подгрупи:

2.1 Пациентки с GDM и нормална тиреоидна функция (еутиреоидни) (n=243) – като за норма в хода на бременността се приема TSH между 0,3-2,5 mU/L (n=243), като при n=68 от тях бяха регистрирани положителни титри на анти-TPO.

2.2 Пациенткти със субклиничен и клиничен хипотиреоидизъм (n=197). В конкретния случай, беше прието с диагноза субклиничен хипотиреоидизъм да бъдат означавани жените с нива на TSH над 2,5 mIU/L и нормални нива на периферните тиреоидни хормони. От тях при 57 жени бяха регистрирани положителни титри на анти-TPO. Пациентки определени като такива с хипотиреоидизъм са тези, с нива на TSH над 4,2 mIU/L (горна референтна граница за съответна лаборатория за небременна популация) и нива на FT4 под 12 pmol/l (долна референтна граница за съответна лаборатория за небременна популация) - n= 53, като при n=32 са регистрирани положителни титри на антитела.

2.3 Пациентки с Изолирана майчина хипотироксинемия (ИМХ), т.е. с нормални нива на TSH, но с лабораторни данни за ниски нива на FT4 (n=142).

2.4 Пациентки с Гестационна тиреотоксикоза (n=11). Всички бременни с Гестационна тиреотоксикоза, бяха без данни за автоимунен процес, при тях бяха изследвани допълнително анти-TPO, TAT, TSH-R-Ab.

Контролната група пациентки беше селектирана по отношение на тиреоидна функция, като за сравнителен анализ бяха избрани само изходно еутиреоидни и антитяло негативни пациентки. Анализ на тиреоидната функция на тези жени беше направен поне още веднъж

до края на бременността.

При всички пациентки е осъществена ехография на щитовидна жлеза с оценка на топография, размери, структура, кръвоток и наличие на формации в тиреоидеята. Нодозна струма беше регистрирана при 27 % от изследваната полулация. Ултразвуковото изследване беше извършено на 2D ултразвуков апарат Medison SonoAce X6. С помощта на системата на Европейската тиреоидна асоциация за ултразвукова оценка на възли на щитовидната жлеза и стратификация на риска за злокачествено заболяване (EU-TIRADS) [10] и съответно изискване за провеждане на тънкоиглена биопсия (ТАБ), нодозните промени бяха класифицирани като EU-TIRADS – 2,3,4. На пациенктикте класифицирани по EU-TIRADS-4, беше препоръчана ТАБ след раждането.

Определяне на честотата на тиреоидна дисфункция при пациентките с гестационен захарен диабет

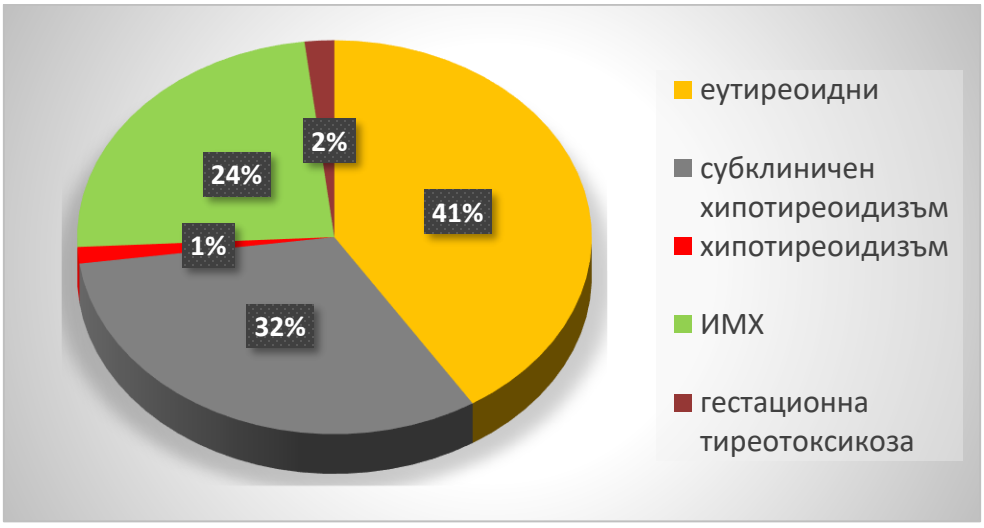
За тиреоидна дисфункция се приема стойност на TSH под 0,27 или над 2,5 mIU/l, или ниво на FT4 под 12 pmol/l (майчина хипотироксинемия) в различни срокове на бременността. Под различни срокове на бременността се разбира времето на провеждане на изследванията (ОГТТ и нива на тиреоидни хормони), а именно до 20 г.с; между 20 и 28 г.с. и след 28 г.с., защото както беше посочено тиреоидни хормони биваха изследвани към момента на поставяне на диагнозата гестационен диабет.

При разгледжане на цялата извадка, независимо от срока на бременността, се установи, че тиреоидната дисфункция се среща значимо по-често сред пациентките с регистриран гестационен дизбет (82,8%) спрямо тези без диабет, като това се дължи основно на субклиничен и изявен хипотиреоидизъм ($p<0,001$). (таб.9).

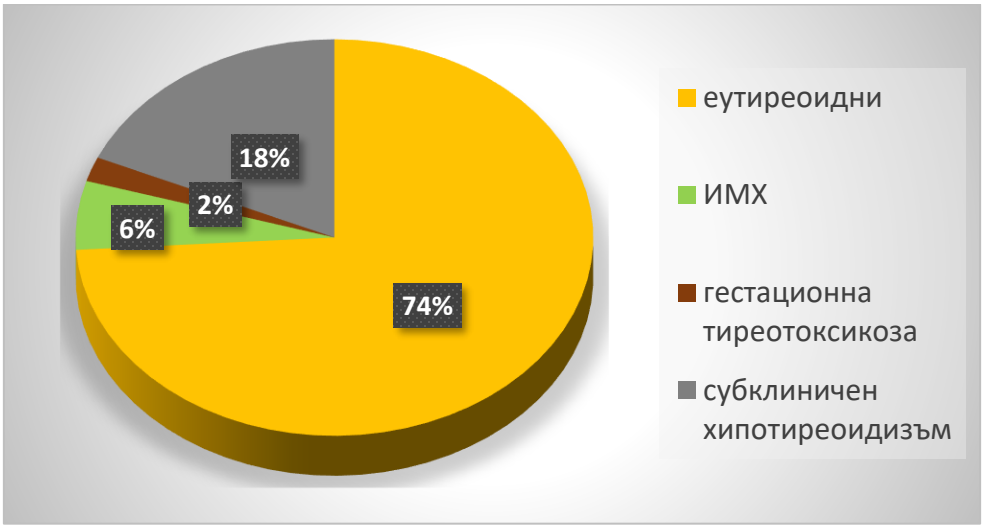
Таблица 9. Честота на тиреоидните нарушения при пациентките с регистриран GMD и контролната група бременни (%).

Показатели	Група с GDM N=451	Контролна група N=250	P- value
Тиреоидна дисфункция			
Не	n=163 (46.2%)	n=190 (53.8)	<0.001
Да	n=288 (82.8%)	n=60 (17.2)	
Нива на TSH mIU/L			
<0.27	n=11 (68,8%)	n=5 (31,3%)	
0.27-2.5	n=243 (51,3%)	n=231 (48.7%)	<0.001
>2.5	n=197 (93,4%)	n=14 (6.6%)	
Нива на FT4 pmol/l			
<12	n=142 (75.5%)	n=46 (24.5%)	<0.001
>12	n=309 (60.2%)	n=204 (39.8%)	
Анти-TPO/antiTg			
Не	n=336(74.5 %)	n=250 (100%)	<0.001
Да	n=115 (25.50%)	n=0 (0.00%)	

Фигура 20. Графично представяне на процентното разпределение на пациентките с регистриран гестационен диабет според нивата на тиреоидните хормони, респективно тиреоидната функция.



Фигура 21. Графично представяне на процентното разпределение на пациентките без диабет според нивата на тиреоидните хормони, респективно тиреоидната функция



Определянето на средните стойности на нивата на тиреодините хормони при пациентките с гестационен диабет, дава възможност за оценка на необходимостта от провеждане на терапия по отношение на тиреоидната функция (таб.10).

Таблица 10. Средни стойности на тиреоидните хормони сред групата на пациентите с регистриран гестационен диабет.

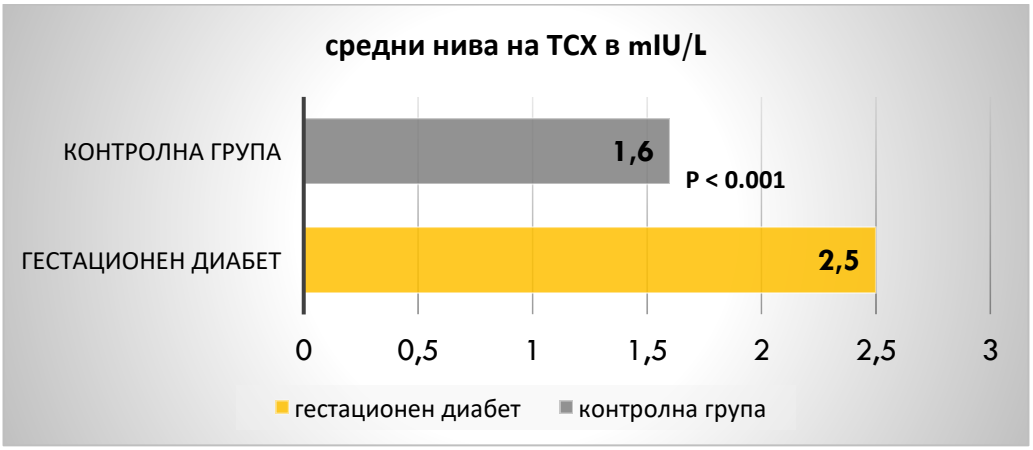
Бременни	TSH (mean)	FT4 (mean)	FT3 (mean)
Субклиничен хипотиреоидизъм-анти-TPO-отрицателни – n=87	3.06 mIU/l	13.8 pmol/l	4.151 pmol/l
Субклиничен хипотиреоидизъм-анти-TPO-положителни n=68	3.333 mIU/l	13.146 pmol/l	3.90 pmol/l
ИМХ- n= 69	2.346 mIU/L	10.980 pmol/l	3.841 pmol/l
Хипотиреоидизъм n=53	5.251 mIU/l	11.90 pmol/l	3.89 pmol/l
Гестационна тиреотоксикоза n=11	0.288 mIU/l	18.751 pmol/l	4.335 pmol/l

Прави впечатление, че при пациентките оценени със субклиничен хипотиреоидизъм средните стойности на TSH са над 3 mIU/l, независимо от присъствието или отсъствието на антитиреоидни антитела. Само пациентки от групата с гестационен захарен диабет (25,5% от тях) имат положителни анти-TPO, докато при контролите няма нито една пациентка с такова лабораторно отклонение (p<0,001). При всички бременни със субклиничен хипотиреоидизъм и положителни титри на анти-TPO, беше започната терапия с тироксин. Бременните с нива на TSH над 3 IU/l, но под 4 mIU/l, без данни за автоимунитет бяха оставени без терапия, като при тях нивата на тиреоидните хормони също бяха проследени изследвани поне още веднъж до края на бременността. Контролната група пациентки също бяха проследени по отношение на тиреоидна функция поне още веднъж до края на бременността.

Сравняване на средните нива на тиреодини хормони при двете групи пациентки

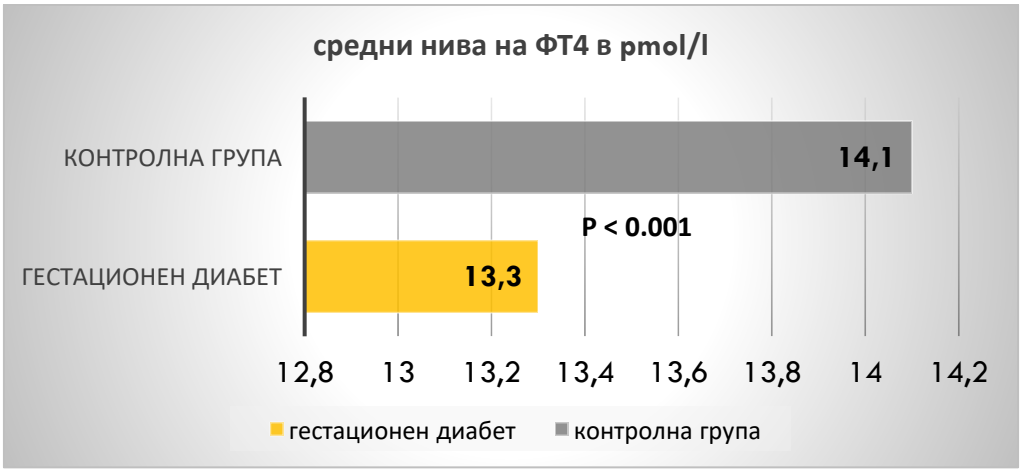
Установи се, че серумните нива на TSH в групата на пациентките с доказан гестационен диабет, независимо от времето на установяването му (I-ви или II-ри триместър на бременността са с по-висока медиана спрямо контролите (2,5 mIU/L спрямо 1,6 mIU/L (p<0,001) (фиг.22).

Фигура 22. Графично представяне на сравнителният анализ на средните стойности на серумните нива на TSH в двете групи пациентки



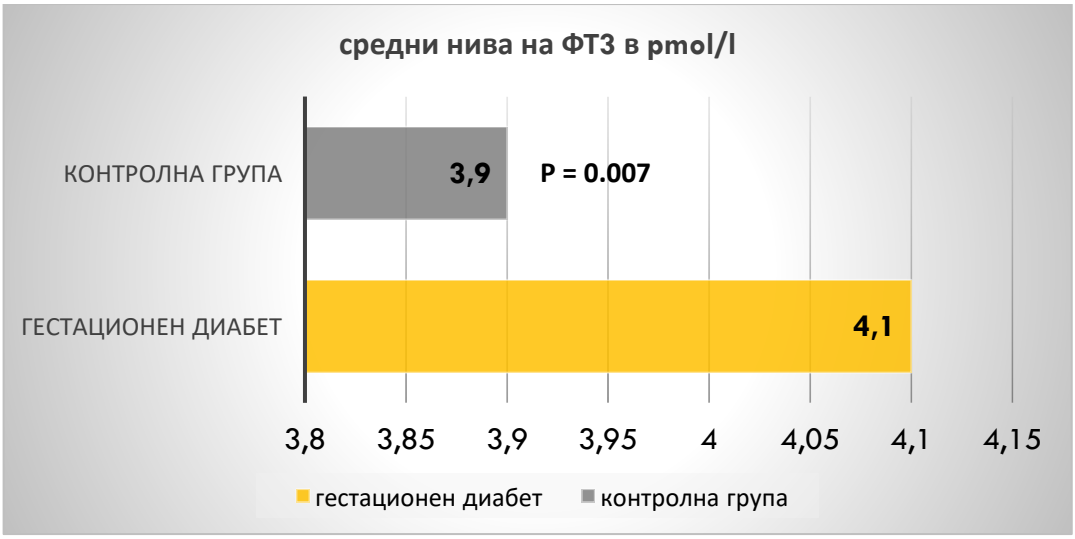
Средните серумни нива на FT4 при пациентките в групата с гестационен захарен диабет, независимо от времето на установяването му (I-ви или II-ри триместър на бременността са по-ниски в сравнение с контролната група пациентки (фиг.23).

Фигура 23. Графично представяне на сравнителния анализ на средните стойности на серумните нива на FT4 в двете групи пациентки



По отношение на средните стойности на FT3, пациентките с Гестационен захарен диабет, независимо от времето на установяването му (I-ви или II-ри триместър на бременността) показват по-високи средни стойности на FT3, в сравнение с пациентките от контролната група. Трийодотиронинът (T3) е най-активната форма на хормоните на щитовидната жлеза. Докато една пета от нетното производство на T3 се извършва от щитовидната жлеза, останалите 80% се получават от екстратиреоидната конверсия на тироксин (T4) в T3, която се медиира или от йодотиронин-дейдиодиназа 1, или 2 (D1 и D2). За разлика, T4 се произвежда изключително в щитовидната жлеза.

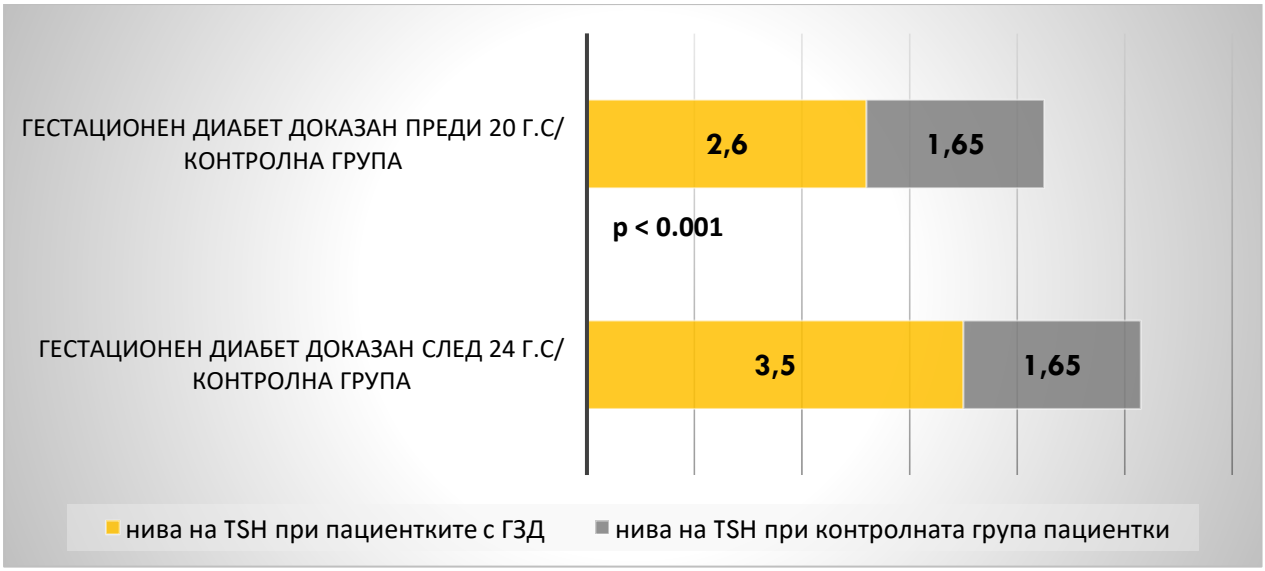
Фигура 24. Графично представяне на средните стойности на нивата на FT3, при случаите с по-висока медиана (4,1 спрямо 3,9 при контролите);



Пациентките, при които ОГТТ не е направен в първи триместър на бременността, имат проведен такъв в периода 24-32 г.с. Това са общо 319 жени, от които 197 с лабораторни данни за субклиничен хипотиреоидизъм и хипотиреоидизъм, на терапия с тироксин. При всички пациентки с нива на ТСХ над 4,2 mIU/L, както и при пациентките със нива между 2,5-4,2 mIU/l и положителни титри на антитиреоидни антитела се добави терапия с левотироксин (n=110).

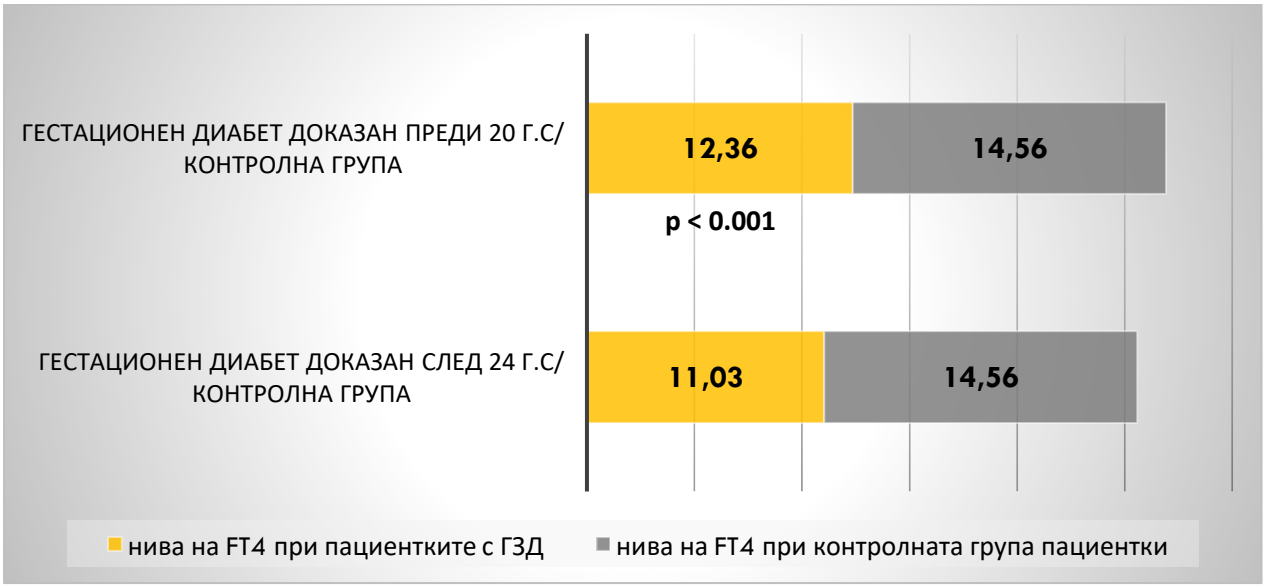
Средната стойност на ТСХ при пациентките с гестационен захарен диабет, независимо от времето на установяването му (I-ви или II-ри триместър на бременността) са по-високи от средните стойности на ТСХ при пациентките от контролната група.

Фигура 25. Сравнение на серумните нива на TSH, определени в различни срокове на бременността при пациентките с GDM спрямо контролната група



Средната стойност на FT4 при пациентките с Гестационен захарен диабет, независимо от времето на установяването му (I-ви или II-ри триместър на бременността) са по-ниски от средните стойности на FT4 при пациентките от контролната група.

Фигура 26. Сравнение на серумните нива на FT4, определени в различни срокове на бременността при пациентките с GDM спрямо контролната група

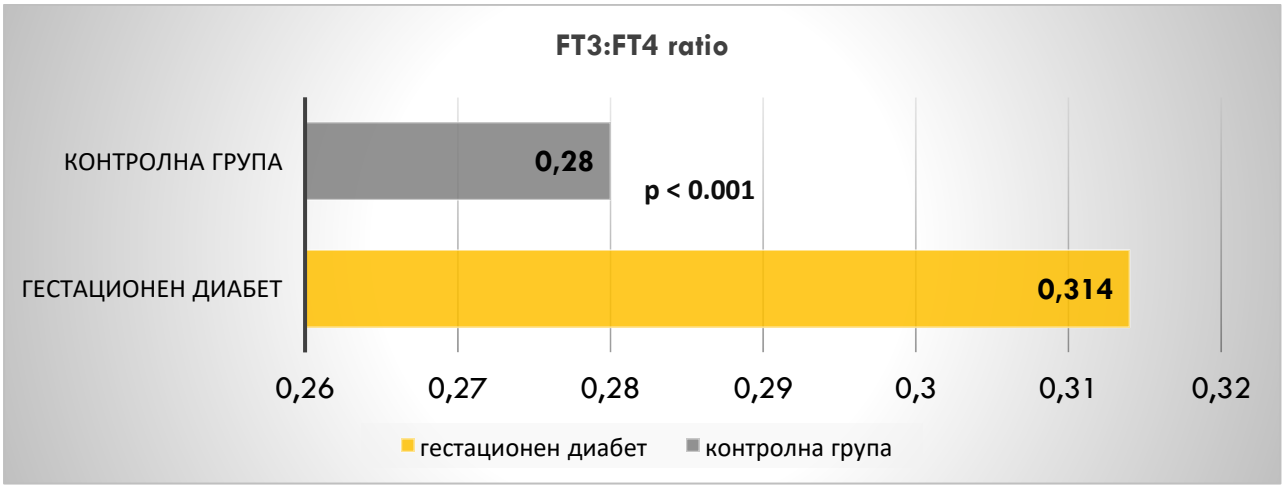


Съотношението на серумните нива на свободен Т3 (FT3) спрямо свободен Т4 (FT4) (съотношение FT3:FT4) може да отразява степента на екстратиреоидна Т4 до Т3

конверсионна активност. Съотношението FT3:FT4 е постоянно при здрави възрастни индивиди. Високи или ниски съотношения FT3:FT4, могат да засегнат периферната активност на хормоните на щитовидната жлеза. Повишеното съотношение FT3:FT4 се свързва с нарушения в метаболитните процеси- липиден профил, артериално налягане, инсулинова резистентност. Намаляването на нивата на FT4 се определя от повишената периферна дейодиназна активност и повишена периферна конверсия на FT4 в биологично активния FT3. В резултат е налице повишено съотношение на FT3:FT4. Установено е, че периферната дейодиназна активност е зависима от теглото на майката - колкото е по-високо теглото на майката, толкова по-голяма е и активността на периферните дейодинази. Това е свързано с повишено превръщане на FT4 в активен FT3, а както е известно T3 индуцира ендогенната глюкозна продукция.

От направения анализ става ясно, че при пациентките с гестационен захарен диабет се наблюдава по-високо съотношение на FT3: FT4 **(p<0,001)**.

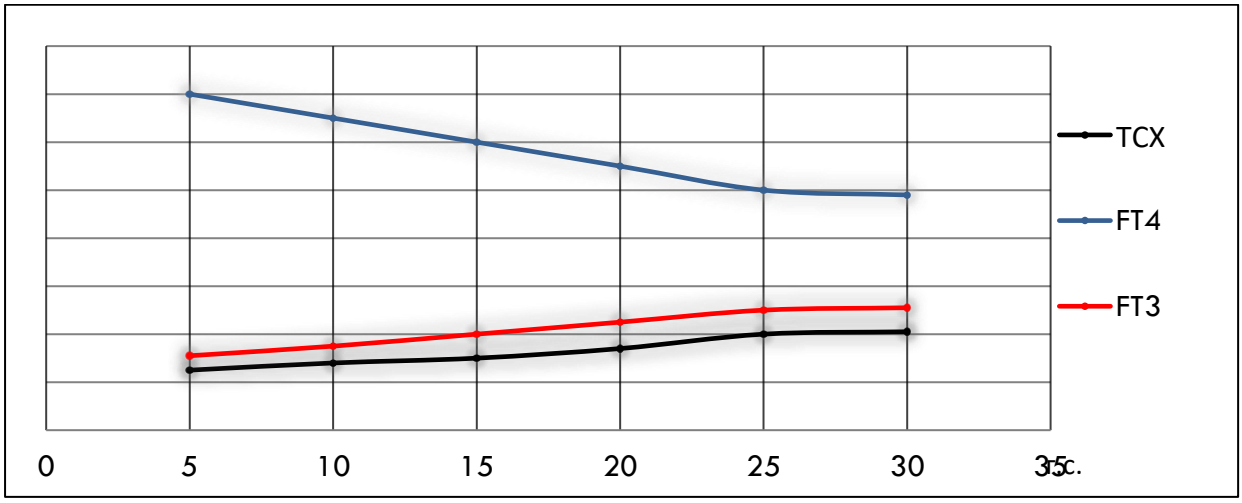
Фигура 27. Графично представяне на сравнителния анализ на средните стойности на съотношението FT3:FT4 в двете групи пациентки



На пациентки с GDM, които са били с нормални нива на TSH и FT4 в първи триместър на бременността (n= 70), и при които не се е наложило прилагане на терапия по отношение на тиреоидна функция, беше направено проследяване на нивата на тиреоидните хормони.

Установи се, че с напредването на бременността при голяма част от пациентките – 52 жени, е налице тенденция за повишаване на TSH над 3 mIU/l, което беше предпоставка за добавяне на терапия с тироксин и при част от тях. По отношение на FT4, при същите пациентки, се наблюдава сериозна тенденция за намаляване на нивата, като майчина хипотироксинемия се наблюдаваше при почти всички (n=67).

Фигура 28. Графично представяне на нивата на тиреоидните хормони в хода на бременността при пациентките с GDM, които са с нормална тиреоидна функция в първи триместър.



По отношение на FT3, при същите пациентки, се наблюдава тенденция за повишаване на нивата на последния, като при всички тези жени се е наложило и добавяне на фармакологично лечение по отношение на въглехидратните отклонения.

Ако трябва да се обобщят данните касаещи старирането на терапия с тиреоидни хормони, към последният триместър на бременността процентът на жените, нуждаещи се от заместителна терапия с тироксин, е по-висок при тези с GDM 35,9 % в сравнение с тези без диабет 10,2%.

За определяне на прагови нива (cut-off) на различни показатели, с цел оценката им като диагностични маркери за GDM и ТД, беше приложен методът на Receiver operating characteristic (ROC)-кривите. За най-добри бяха избрани онези стойности, които са най-

малко отдалечени от горния ляв ъгъл на координатна система (координати 0; 1) или стойностите с най-голяма сума на чувствителност и специфичност (индекс на Юден).

За тиреоидна дисфункция, респективно субклиничен/клиничен хипотиреоидзъм по време на бременност, се приема стойност на TSH над 2,5 mIU/L. Изолирана майчина хипотироксинемия- ниво на FT4 под 12 pmol/l (за съответната лаборатория).

За Гестационен захарен диабет се говори при кръвна захар на гладно (0 мин)- над 5,1; на 60 мин.-над 10 ммол/ или на 120 мин над 8,5 ммол/л.

Поставената вече диагноза „гестационен диабет“ е приета за „златен стандарт“ на теста и целта на анализа е да се провери предиктивната стойност на тиреоидните хормони.

Фигура 29. ROC крива демонстрираща специфичност и чувствителност на TSH за поставяне на диагноза GDM

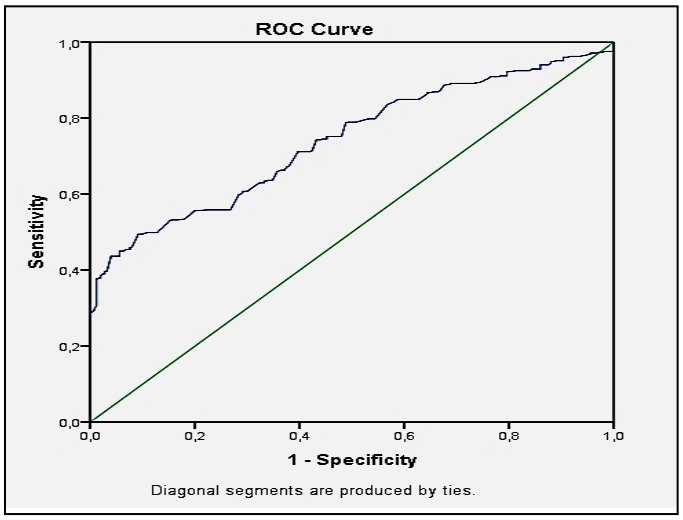


Таблица 11. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на TSH като предиктор за поставяне на диагноза GDM.

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cutoff	AUC (95% CI)	*p*-value
TSH	49,4	90,8	2,395	0.739 (0.703–0.775)	<0.001

Площта под кривата е 0,739 (95% CI 0,703-0,775) и показва сравнително висока дискриминативна способност, като p<0,001, т.е. резултатите са значими. Най-добра предиктивна стойност за гестационен диабет се наблюдава при нива на TSH от 2,395 mIU/L

(със сравнително ниска чувствителност от 49,4%, но за сметка на това много висока специфичност от 90,8%), но още при стойности на хормона от 2,195 mIU/L чувствителността е 55,7%, а специфичността 80%.

Фигура 30. ROC крива демонстрираща специфичност и чувствителност на FT3 за поставяне на диагноза GDM

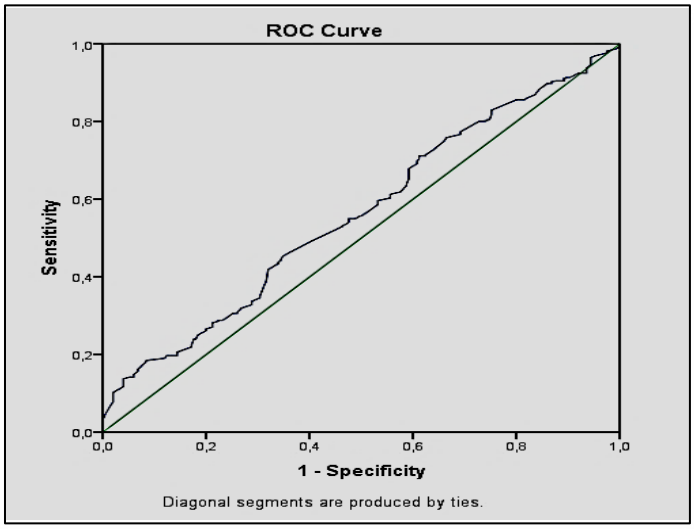


Таблица 12. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя FT3 като предиктор за поставяне на диагноза GDM.

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cutoff	AUC (95% CI)	*p*-value
FT3	45,9	64,4	4,12	0.56 (0.517–0.605)	0.007

Площта под кривата е 0,561 (95% CI 0,517-0,605) и показва невисока дискриминативна способност (популационната площ е 0,5), като p=0,007, т.е. резултатите са значими. Най-добра предиктивна стойност за гестационен диабет се наблюдава при нива на FT3 от 4,1215 pmol/L (със сравнително ниска чувствителност от 45,9% и малко по-висока специфичност от 64,4%).

Фигура 31. ROC крива демонстрираща специфичност и чувствителност на ФТ4 за поставяне на диагноза ГЗД

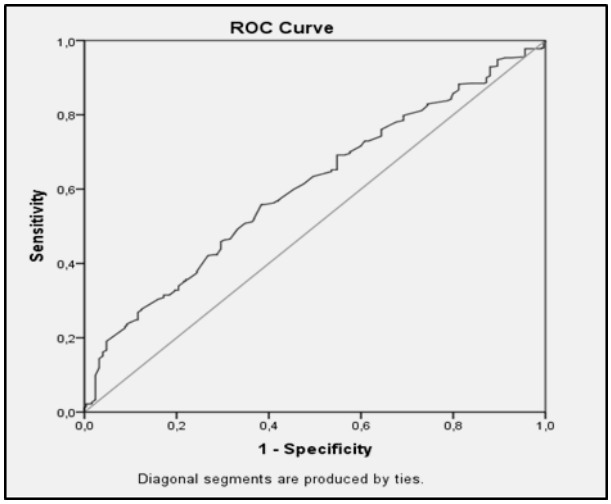


Таблица 13. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателят FT4 като предиктор за поставяне на диагноза GDM.

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cutoff	AUC (95% CI)	*p*-value
FT4	55,9	61,6	13,205	0.605 (0.563–0.647)	<0.001

Площта под кривата е 0,605 (95% CI 0,563-0,647) и показва невисока дискриминативна способност (популационната площ е 0,5), като p<0,001, т.е. резултатите са значими. Най-добра предиктивна стойност за гестационен диабет се наблюдава при нива на FT4 под 13.205 pmol/l (със сравнително ниска чувствителност от 55,9% и малко по-висока специфичност от 61,6%).

Фигура 32. ROC крива демонстрираща специфичност и чувствителност на съотношението FT3:FT4 за поставяне на диагноза GDM

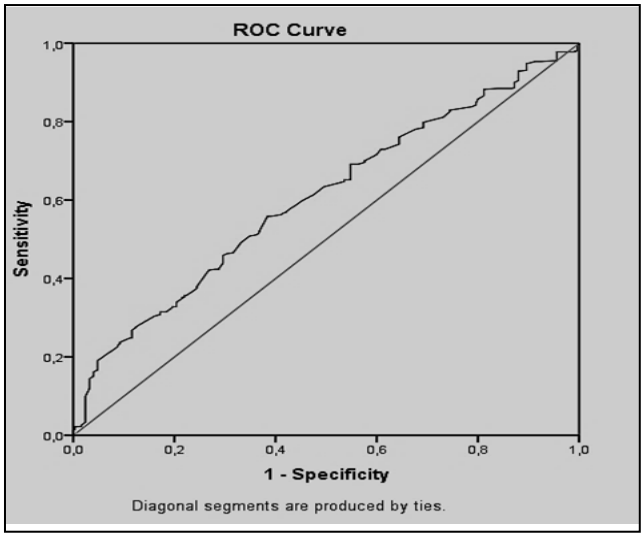


Таблица 14. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на съотношението FT:FT4 като предиктiwno за поставяне на диагноза GDM.

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cutoff	AUC (95% CI)	*p*-value
FT3:FT4 ratio	59	57.2	0.291	0.615 (0.573–0.657)	<0.001

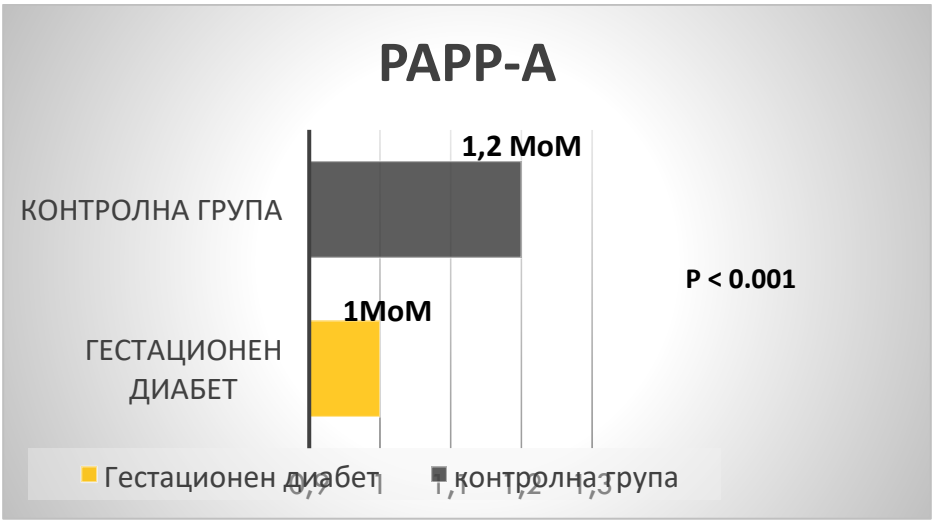
Площта под кривата е 0,615 (95% CI 0,573-0,657) и показва невисока дискриминативна способност (популационната площ е 0,5), като p<0,001, т.е. резултатите са значими.Най-добра предиктивна стойност за гестационен диабет се наблюдава при нива съотношението FT3: FT4 от 0,291 нагоре (със сравнително сходни стойности: чувствителност от 59% и специфичност от 57,2%).

Анализ на нивата на маркерите на плацентацията - PlGF и PAPP-A

При всички бременни жени проследявани в САГБАЛ „Д-р Щерев“ в полза на скриниг за анеуплоидии се изследват серумни нива на плацентарни маркери като PlGF, PAPP-A, hGT. Изследването се осъществява в периода 10-13г.с., като стойностите на маркерите са представени като multiples of the median (MoM), след корекция направена въз основа на майчините характеристики и анамнеза - софтуер, предоставен от Фондацията по Фетална

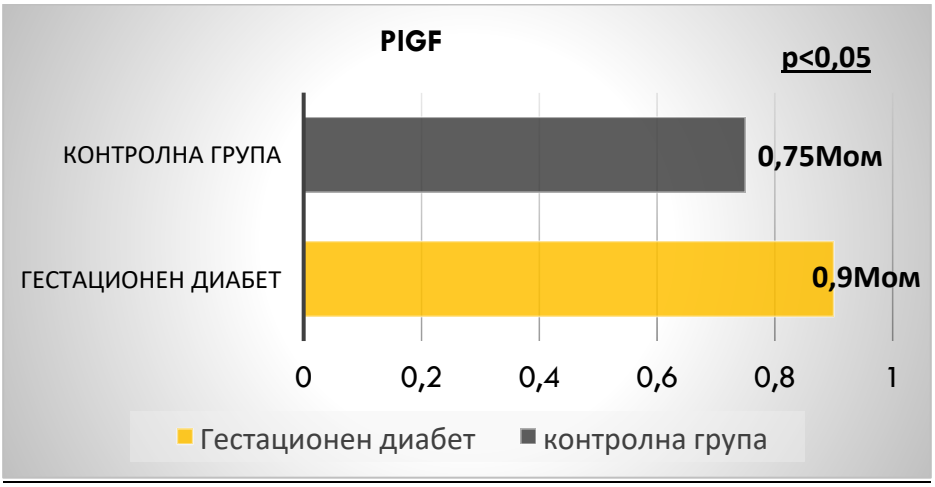
медицина в Лондон (Fetal Medicine Foundation London). Сравнени са средните стойности на посочените маркери в двете групи пациентки (със и без GDM).

Фигура 33. Графично представяне на средните стойности на PAPP-A при пациентките с GDM спрямо контролната група.



PAPP-A (p<0,001), при случаите е с по-ниска медиана (1 спрямо 1,2 при контролите); При пациентките в групата с GDM се наблюдават сигнификантно по-ниски средни серумни концентрации на PAPP-A спрямо контролната група пациентки (p<0,001).

Фигура 34. Графично представяне на средните стойности на PlGF при двете групи пациентки



При пациентките с регистрирани гестационен захарен диабет и тиреоидна дисфункция в хода на бременността, са налице по-високи средни нива на PlGF в сравнение с контролната група пациентки ($p<0,05$).

Не се наблюдават статистически значими разлики по отношение насредните стойности в нивата на човешкия хорионгонадотропин в двете групи пациентки.

За да се оцени дали съществува връзка между нивата на PAPP-A и нивата на кръвна захар, гликиран хемоглобин, тиреоидни хормони, както и антропометричният показател ИТМ, е извършен корелационен анализ между избраните параметри в двете групи пациентки (случаи и контроли). С цел облекчаване на представянето на данните са посочени основно корелациите, при които има статистическа значимост.

Таблица 15. Корелационни зависимости между нива на PAPP с показателите на глюкозния профил при здрави контроли и пациенти с гестационен диабет.

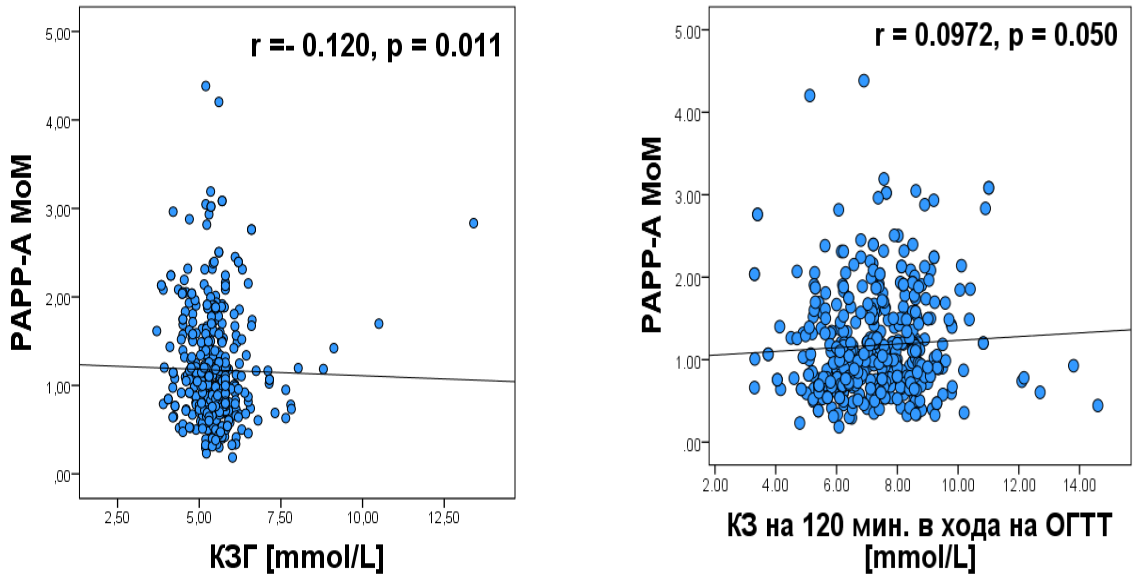
Показатели	**Пациенти с ГЗД (n =451)**		**Контроли (n =250)**	
	R	**p**	**r**	**p**
Глюкоза на гладно	- 0.120	0.011 *	0.019	NS
Глюкоза 60 мин. ОГТТ	0.133	0.005*	-	-
Глюкоза 120 мин. ОГТТ	0.160	<0.001*	-	-
HbA1c	- 0.140	0.003*	-	-

**Статистически значима корелация.*

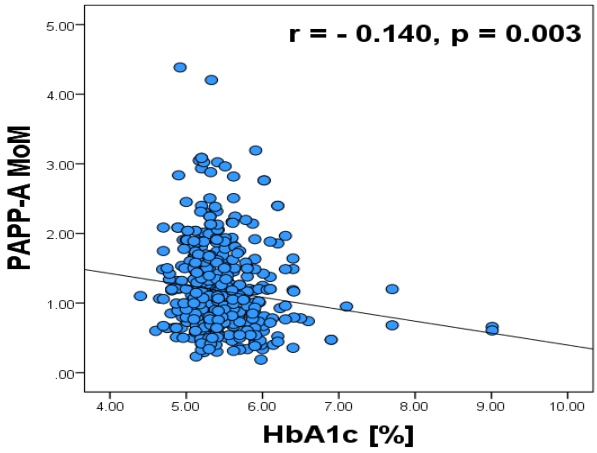
В групата на пациентките с GDM, серумната концентрация на PAPP-A корелира отрицателно с гликемията на гладно. Значимостта на корелацията се губи на 60 мин, а отново статистически значима, но вече положителна е корелацията между с PAPP-A и

глюкозното ниво на 120 мин. в хода на ОГТТ. Регистрира се и достоверна отрицателна корелация на PAPP-A с нивата на гликирания хемоглобин.

Фигури 35 и 36. Графично представяне на корелационните зависимости между серумните нива на PAPP-A и кръвната захар в хода на ОГТТ.



Фигура 37. Графично представяне на корелационните зависимости между серумните нива на PAPP-A и нивата на гликирания хемоглобин.



Няма статистически значими корелации между серумните нива на PAPP и показателите на тиреоидната функция както при пациентите, така и при контролите.

За да се оцени дали съществува връзка между нивата на PlGF и нивата на кръвна захар, гликиран хемоглобин, тиреоидни хормони, както и индекса на телесна маса, е извършен корелационен анализ между избраните параметри в двете групи пациентки (случаи и контроли).

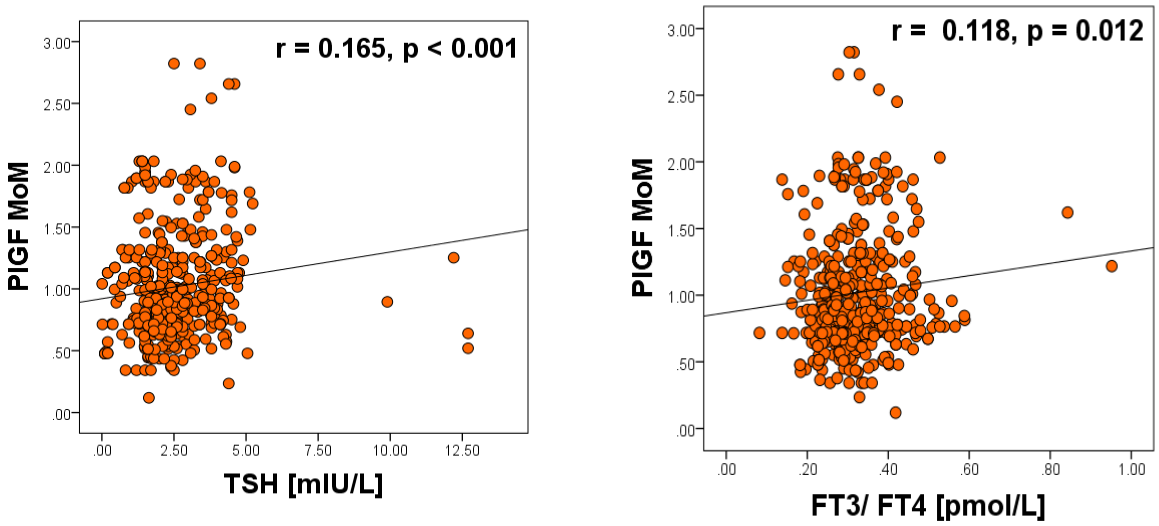
Таблица 16. Корелационни зависимости между нивата на PlGF и нива на кръвната захар, гликиран хемоглобин, показателите за тиреоидна функция и антропометричният показател ИТМ, при здрави контроли и пациенти с гестационен диабет

Показатели	**Пациенти с ГЗД (n =451)**		**Контроли (n =250)**	
	R	**p**	**r**	**p**
Глюкоза на гладно	0,037	0.434	0,037	0,434
Глюкоза 60 мин.	-0.171*	<0.001*	-	-
Глюкоза 120 мин.	-0.097*	0,039*	-	-
ТСХ	0,165*	<0.001*	-0,038	0,549
FT4	-0.071	0.134	0,065	0,308
FT3	0.044	0,352	0,087	0,173
FT3:FT4 ratio	0.118*	0.012*	-	-
HBA1c	-0.045	0.338	-	-
BMI- I триместър	-0,058	0,217	-0,039	0,539
BMI- III триместър	-0.101*	0.032*	-0,036	0,067

**Статистически значима корелация.*

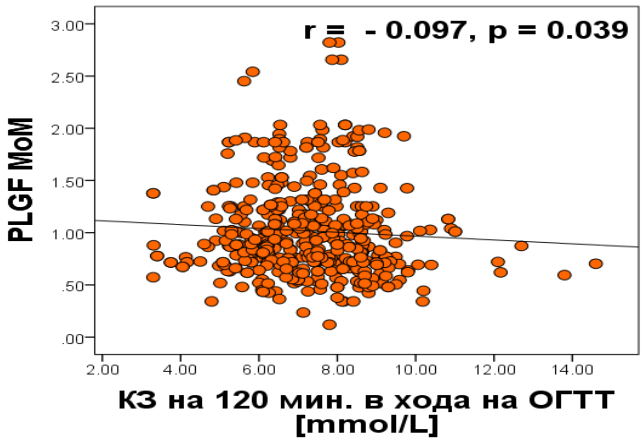
В групата на пациентките с гестационен диабет, серумните нива на плацентарният растежен фактор показват значима положителна корелация с нивата на TSH. Наблюдава се и достоверна положителна корелация между PlGF и отношението FT3:FT4.

Фигури 38 и 39. Графично представяне на корелационните зависимости между серумните нива на PLGF и TSH, както и на PlGF и съотношението ФТ3:ФТ4.

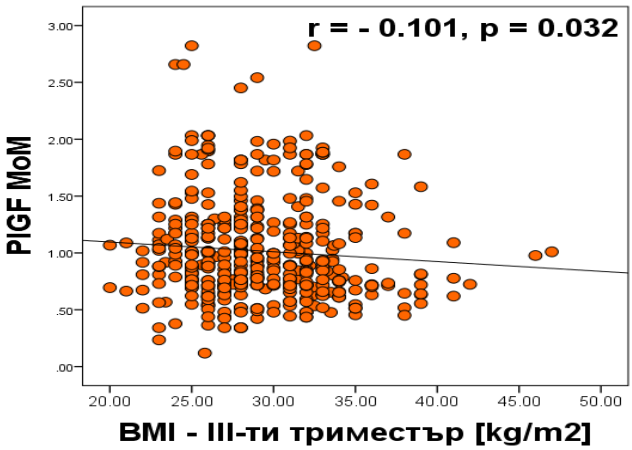


В групата на пациентките с гестационен диабет нивото на PlGF корелира отрицателно с нивата на кръвната захар на 120 мин. в хода на ОГТТ, но не се наблюдава значима корелация глюкозата на 0 и 60 мин.

Фигура 40. Графично представяне на корелационните зависимости между серумните нива на PLGF и кръвна захар на 120 мин. в хода на ОГТТ.



Фигура 41. Графично представяне на корелационните зависимости между серумните нива на PLGF регистрирани в първи триместър и индекса на телесна маса в трети триместър на бременността.



При пациентките с гестационен диабет се наблюдава значима отрицателна корелация между серумните нива на PlGF и индекса на телесна маса в последния триместър от бременността.

При пациентките с гестационен диабет е отчетена слаба, положителна корелация с FT3 и гликираният хемоглобин.

В групата на контролите се отчете слаба, положителна корелация на PlGF с възрастта на пациентките (r= 0.116; p=0,067).

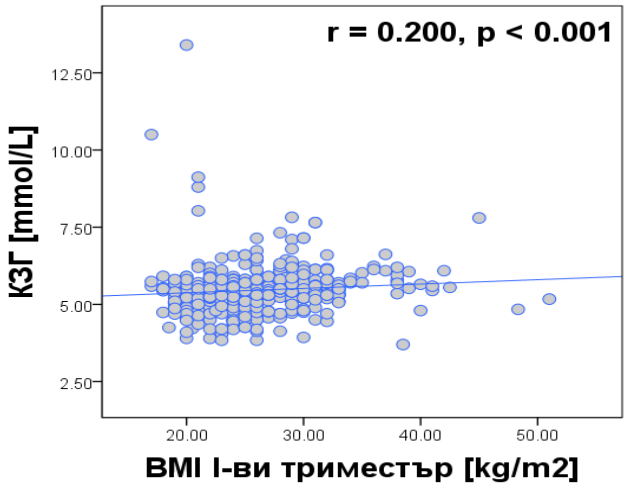
За оценка на съществуване на връзка между показателя кръвна захар на гладно и серумните нива на тиреоидните хормони, както и анропометричният показател ИТМ, беше направен корелационен анализ и по отношение на посочените показатели при двете групи пациентки.

Таблица 17. Корелационни зависимости между серумните нива на кръвната захар на гладно с показателите за тиреоидна функция и антропометричния показател ИТМ при здрави контроли и пациенти с гестационен диабет

Показатели	Пациенти с ГЗД (n =451)		Контроли (n =250)	
	R	p	r	p
ТСХ	0,045	0,338	-0,038	0,546
FT4	0,005	0,911	-0,039	0,534
FT3	0.027	0,562	-0,017	0,789
BMI-I триместър	0,200*	<0.001*	0,038	0,550

**Статистически значима корелация.*

Фигура 42. Графично представяне на корелационните зависимости между серумните нива на PLGF регистрирани в първи триместър и индекса на телесна маса в трети триместър на бременността.



Установява се положителна, статистически достоверна корелационна зависимост между концентрациите на глюкозата на гладно и индекса на телесна маса в групата на пациентките с гестационен диабет, но не се регистрира такава спрямо нивата на кръвна захар на гладно и серумните нива на тиреоидните хормони.

Показателят индекс на телесна маса (BMI) е от значение от една страна за изявата на инсулинова ресистентност, респективно гестационен диабет, а от друга, както вече стана ясно, затлъстяването повлиява съществено дейодиназната активност, респективно има отношение към промяна в нивата на тиреоидните хормони. Поради това бяха оценени и корелационните зависимости между антропометричния показател BMI в първи триместър

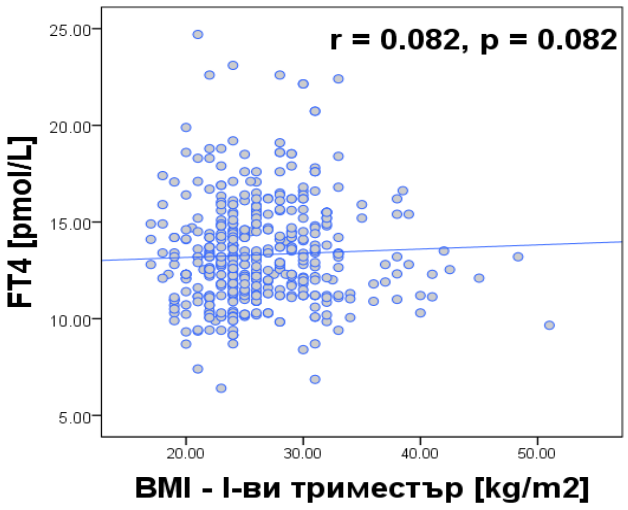
спрямо нивата на последния в трети триместър и серумните нива на глюкоза на гладно, TSH, FT4, FT3, гликиран хемоглобин при здрави контроли и пациенти с гестационен диабет

Таблица 18. Корелационни зависимости между антропометричния показател BMI в първи триместър спрямо нивата на последния в трети триместър и серумните нива на глюкоза на гладно, TSH, FT4, FT3, гликиран хемоглобин при здрави контроли и пациенти с гестационен диабет

Показатели	**Пациенти с ГЗД (n =451)**		**Контроли (n =250)**	
	R	**p**	**r**	**p**
Глюкоза на гладно	0,200*	<0.001*	0,038	0,550
ТСХ	-0,024	0,605	0,002	0,971
FT4	0,082*	0,082*	0,031	0,621
FT3	0.016	0,737	0,093	0,550
HBA1c	0,091*	0.053*		
BMI-III триместър	0,634*	<0.001*	0,038	0,550

**Статистически значима корелация.*

Фигура 43. Графично представяне на корелационните зависимости между индекса на телесна маса в първи триместър на бременността и серумните нива на FT4.



Налице е тенденция за положителна корелация между индекса на телесна маса в първи триместър от бременността и нивата на кръвната захар на гладно, както и слаби положителни корелации между BMI със серумните нива на FT4 и гликирания хемоглобин в групата на пациентките с гестационен диабет.

Няма статистически значими корелации на посочените показатели в контролната група пациентки.

ROC анализ, даващ нива на чувствителност и специфичност, за да се оценят показателите PAAP-A и PlGF като диагностични маркери на тиреоидна дисфункция и гестационен захарен диабет

Връзката между плацентарните маркери PlGF и PAPP-A и рискът от майчина тиреоидна дисфункция и GDM е оценена посредством ROC анализ, даващ ниво на чувствителност и специфичност, за да се определят посочените маркери на плацентация като предиктивни за установяване на гестационен диабет и съответно тиреоидна дисфункция. За тиреоидна дисфункция, респективно субклиничен хипотиреоидзъм по време на бременност, се приема стойност на TSH над 2,5 mIU/L. За изполирана майчина хипотироксинемия се приема ниво на FT4 под долната референтна граница на съответната лаборатория, като са използвани както вече беше пояснено популационните норми за нива на свободния хормон. За GDM се говори при кръвна захар на гладно (0 мин)- над 5,1; на 60 мин.-над 10 ммол/ или на 120 мин над 8,5 ммол/л.

Фигура 44. Крива демонстрираща специфичност и чувствителност на PlGF за поставяне на диагноза GDM

Посредством ROC анализ, даващ нива на чувствителност и специфичност, беше оценен оцени показателят PlGF като маркер с предиктивна стойност за нужда от провеждане за скринингово изследване за въглехидратни нарушения в хода на бременост, респективно поставяне на диагноза гестационен диабет.

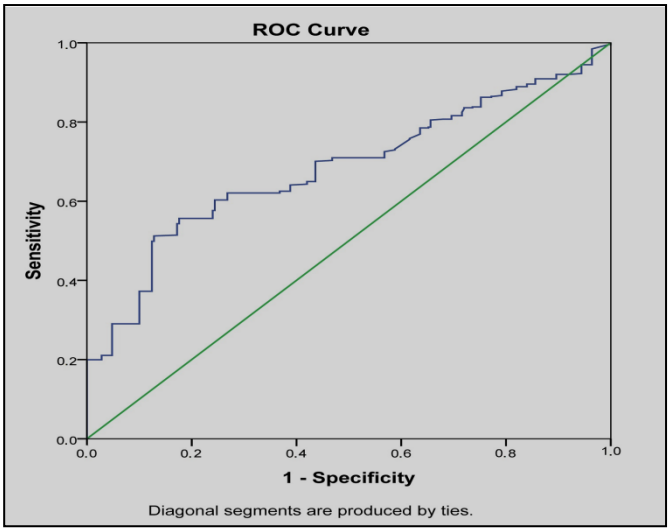


Таблица 19. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя PlGF като предиктор за поставяне на диагноза GDM.

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cutoff	AUC (95% CI)	*p*-value
PlGF	51.2	87.2	0.89	0.68 (0.64–0.72)	<0.001

Площта под кривата е 0,683 (95% CI 0,644-0,722) и показва средно висока дискриминативна способност (популационната площ е 0,5), като p<0,001, т.е. резултатите са значими. Най-добра предиктивна стойност за гестационен диабет се наблюдава при нива плацентарният фактор PlGF от 0,8905 нагоре (със сравнително ниска чувствителност от 51,2% и по-висока специфичност от 87,2%), но още при нива от 0,8005 може да се мисли за GDM (чувствителност 62,1% и специфичност 73,2%).

Аналогично показателят PlGF беше оценен като маркер с предиктивна стойност за нужда от провеждане за скринингово изследване за тиреоидна дисфункция, респективно поставяне на диагноза(фиг.47).

Фигура 45. ROC крива демонстрираща специфичност и чувствителност на PlGF за поставяне на диагноза тиреоидна дисфункция

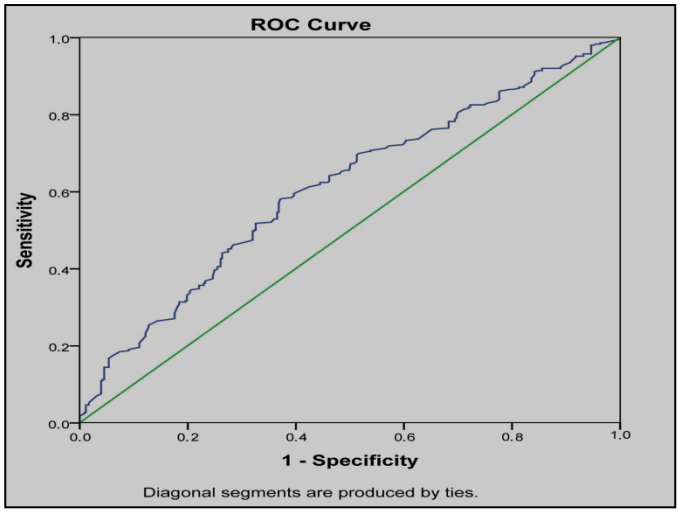


Таблица 20. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателят PlGF като предиктор за поставяне на диагноза тиореоидна дисфункция.

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cutoff	AUC (95% CI)	*p*-value
PlGF	58,2	62.9	0.81	0.6 (0.57–0.65)	<0.001

Площта под кривата е 0,610 (95% CI 0,569-0,652) и показва средно висока дискриминативна способност (популационната площ е 0,5), като p<0,001, т.е. резултатите са значими. Най-добра предиктивна стойност за тиреоидна дисфункция се наблюдава при нива плацентарният фактор PLGF от 0,814 нагоре (със сравнително ниска чувствителност от 58% и малко по-висока специфичност от 62,9%).

Оценка на показателят PAPP-P и определяне на прагова стойност като предиктивна за изява на въглехидратни нарушения и тиреоидна дисфункция (фиг.48).

Фигура 46. ROC крива демонстрираща специфичност и чувствителност на PAPP-A за поставяне на диагноза GDM

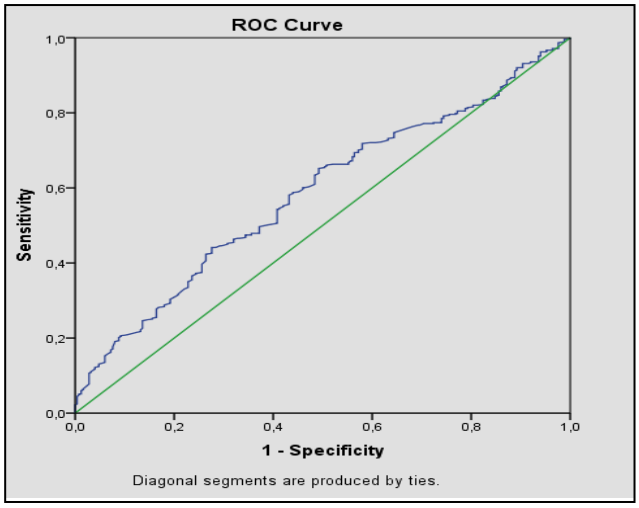


Таблица 21. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя PAPP-A като предиктор за поставяне на диагноза GDM.

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cutoff	AUC (95% CI)	*p*-Value
PAPP-A	25,7	83,6	0.755	0.585 (0.64–0.722)	<0.001

Площта под кривата е 0,585 (95% CI 0,644-0,722) и показва невисока дискриминативна способност (популационната площ е 0,5), като p<0,001, т.е. резултатите са значими. Най-добра предиктивна стойност за гестационен диабет се наблюдава при нива плацентарният фактор PAPP-A от 0,755 надолу (с много ниска чувствителност от 25,7% и по-висока специфичност от 83,6%).

Фигура 47. ROC крива демонстрираща специфичност и чувствителност на PAPP-A за поставяне на диагноза тиреоидна дисфункция.

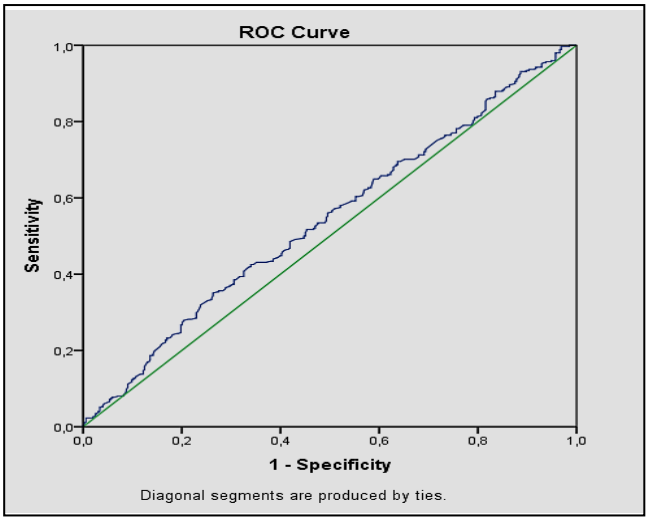


Таблица 22. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя PAAP-A като предиктор за поставяне на диагноза тиреоидна дисфункция

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cutoff	AUC (95% CI)	*p*-Value
PAPP-A	-	-	-	0,54 (0.499–0.584)	>0,05

Площта под кривата е 0,542 (95% CI 0,499-0,584), а p>0,05, т.е. резултатите са незначими.

Вътрегрупово сравняване на антропометрични и биохимични показатели на пациентките с установен GDM в зависимост от провежданото лечение – ХДР (хранително-двигателен режим), инсулинотерапия, терапия с метформин.

Пациентките с гестационен захарен диабет са разделени в три групи в зависимост от начина на лечение – хранително-двигателен режим (313 жени), метформин (104 жени) и инсулин (34 жени). Допълнително са анализирани отново: средните стойности на ИТМ на жените, серумните нива на кръвна захар на гладно, гликиран хемоглобин и артериално налягане, измерени при установяването на GDM, а също и в края на бременността, но сравнението е свързано с търсене на промяна в параметрите в самата група с GDM в зависимост от провежданото лечение. По същия начин са анализирани и начинът на родоразрешение, както и параметри на новороденото като: тегло при раждането, обиколка на главата и Апгар скор на 5 минута след раждането.

Таблица 23. Майчини харакретистики и биохимични показатели

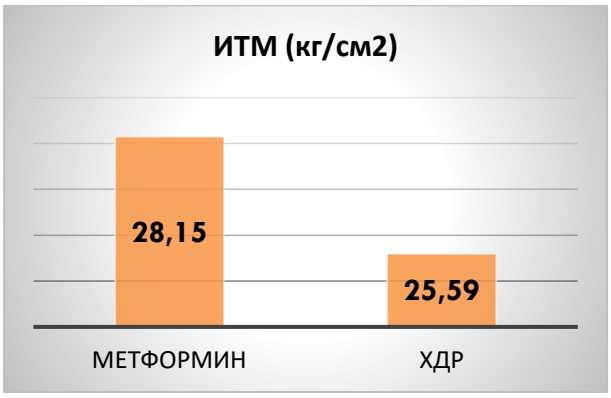
Майчини характеристики	**Metformin group (n=104)**	**Insulin group (n=34)**	**ХДР group (n=313)**	**p-value Metformin vs. Insulin**	**p-value Metformin vs. ХДР**
Възраст в години	36.8±4.9	34±3.8	35.13±4.3	**0.01***	**0.02**
ИТМ, kg/cm^2 (1ви триместър)	28.15±5.351	27.17±5.21	25.59± 5.81	NS	**<0.01***
ИТМ, kg/cm^2 (3-ти триместър)	29.71±4.21	30.53±4.202	29.21±3.98	NS	NS
Раждания, n (%) Primiparous Multiparous	 38 (54.3%) 32 (45.7%)	 27 (67.5%) 13 (32.5%)	 68 (55.3%) 55 (44.7%)	**0.02***	NS
Начин на забременяване (%) Спонтанна АРТ	 36 (51.4%) 34 (48.6%)	 18 (45.0%) 22 (55.0%)	 66 (53.7%) 57 (46.3%)	NS	NS
КЗГ, mmol/L	5.61±0.708	6.70±0.72	5.28 ±0.582	**<0.01***	**<0.01***
TSH mIU/l	2.54±0.40	2.51±0.41	2.54±0.407	**NS**	**NS**
FT4 pmol/l	13.58±3.842	13.39±4.120	13.20±3.981	**NS**	**NS**
FT3 pmol/l	4,08±0.208	4,11±0.210	4,09±0.260	**NS**	**NS**
FT3:FT4 ratio	0,30±0.18	0,31±0.15	0,36±0.192	**NS**	**NS**
HbA1c, % (изходен)	5.53 ±0.9	6.70 ±0.35	5.24±0.31	**<0.01***	**<0.01***
HbA1c, % (3-ти триместър)	5.27 ±0.9	5.58±0.42	5.39±0.31	**<0.01***	**<0.01***

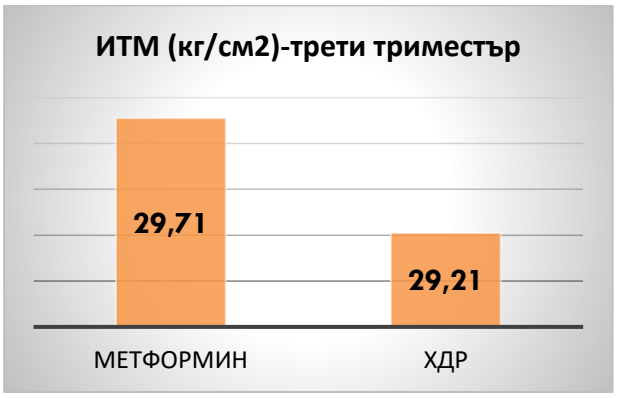
Съкращения: ХДР- хранително-двигателен режим, ART, Assisted Reproductive Technology; ИТМ- индекс на телесна маса; КЗГ- кръвна захар на гладно

*Statistically significant difference

При направеното сравнение на пациентите в групата с GDM, които се лекуват посредством диетолечение/двигателна акивност и перорална терапия, в случая Метформин се вижда, че не се наблюдава статистически значима разлика по отношенние на възраст, времето на родоразрешение и ИТМ в последният триместър на бременността. Липсата на разлика в ИТМ към края на бременността се обяснява с активното проследяване, спазването на адекватен режим и лечение и самоконтрола на кръвната захар от страна на пациентките.
Не се наблюдава същото по отношение на ИТМ в началото на бременността, кръвната захар на гладно към момента на поставяне на диагнозата гестационен захарен диабет, както и стойностите на гликирания хемоглобин.

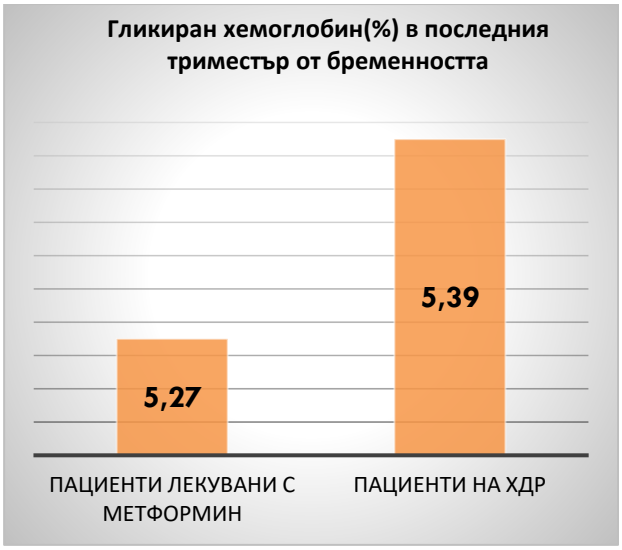
Фигури 48 и 49. Графично сравнение на пациентките с GDM, лекувани с Метформин, спрямо тези провеждащи диетолечение, по отношение на показателя ИТМ изходно и в последния триместър от бременността.





Фигури 50 и 51. Графично представяне на сравнителния анализ на гликирания хемоглобин при пациентките с GDM лекувани посредством ХДР и Метформин.





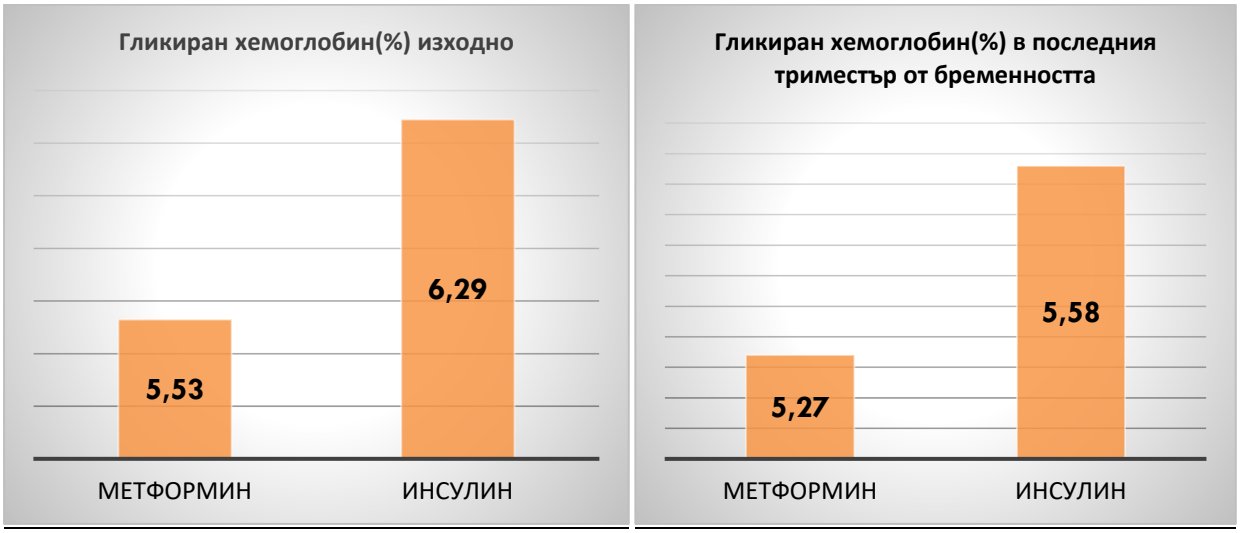
Средният изходен гликиран хемоглобин при пациентките, при които се е наложило добавяне на перорална терапия е по-висок (независимо от нормалната референтна стойност) от този, при пациентките, успели да поддържат адекватен контрол на кръвната си захар само на фона хранително-двигателен режим (ХДР)- $p < 0,01$.

В хода на бременността и проведеното лечение, пациентките, които са били на терапия с метформин, показват по-ниски стойности на гликирания хемоглобин - $p < 0,01$.

Въпреки това обаче, по отношение на гликирания хемоглобин не би могло да се говори за категоричност на данните, поради това, че 80 % от анализираните жени са с лабораторни данни за анемия (хемодилуционна и желязодефицитна) в последният триместър на бременността.

Аналогично е направено сравнение на пациентките лекувани посредством различна фармакологична терапия, в конкретният случай метформин и инсулин (независимо от режима на приложение – само базален инсулин, само бързодействащ инсулин, или базално-болусна терапия).

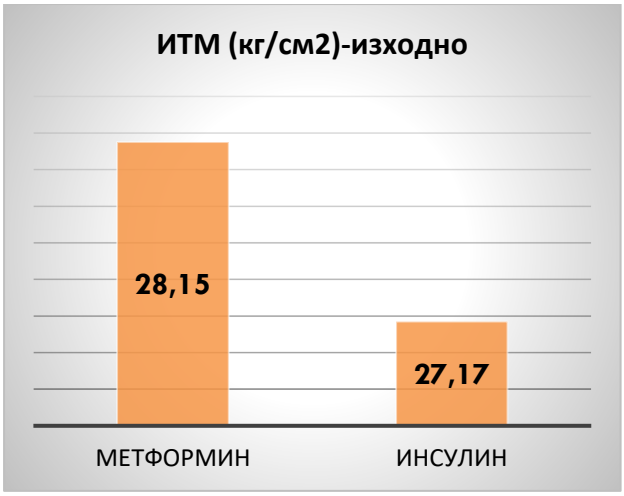
Фигури 52 и 53. Графично представяне на сравнителния анализ на гликирания хемоглобин при пациентките с GDM лекувани посредством инсулин и Метформин.

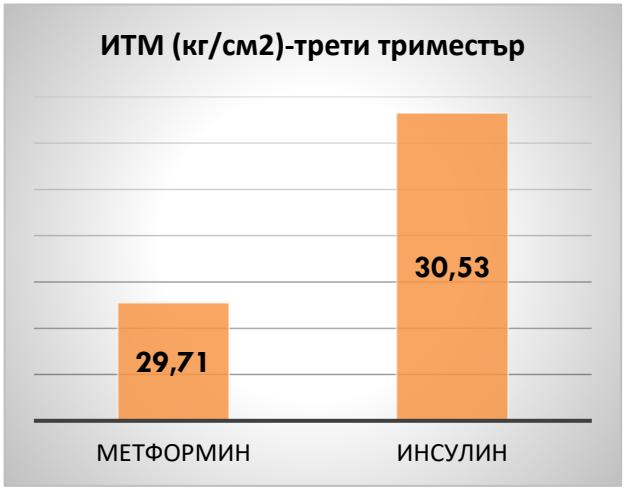


Изходният гликиран хемоглобин на пациентките, при които се е наложило включване на терапия с инсулин, очаквано е по-висок. В хода на бременността и проведеното лечение, пациентките, които са били на терапия с метформин, показват по-ниски стойности на гликираният хемоглобин - $p < 0,01$. Това до някъде може да бъде обяснено с по-добрия къмплайнс на пациентките по отношение спазването на терапевтично поведение и хранене съобразно прилаганата терапия.

Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на изходния ИТМ на пациентките и ИТМ в края на бременността.

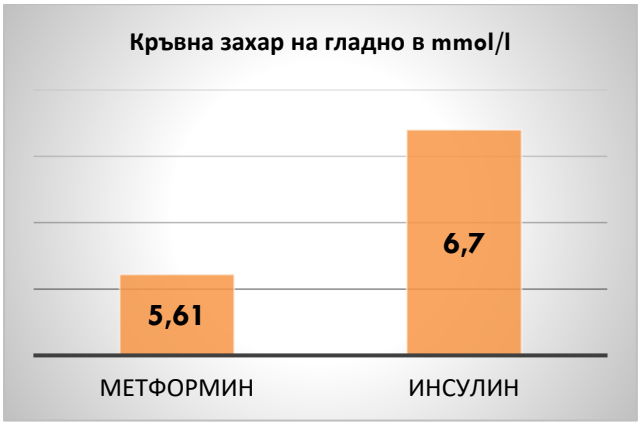
Фигури 54 и 55. Графично сравнение на пациентките с GDM, лекувани с Метформин, спрямо тези провеждащи диетолечение, по отношение на показателя ИТМ изходно и в последния триместър от бременността.





Наблюдава се обаче, статистически значима разлика по отношение средната сутрешна кръвна захар на гладно изходно и в края на бременността, като в групата на пациентките лекувани с метформин, показателите са по-добри.

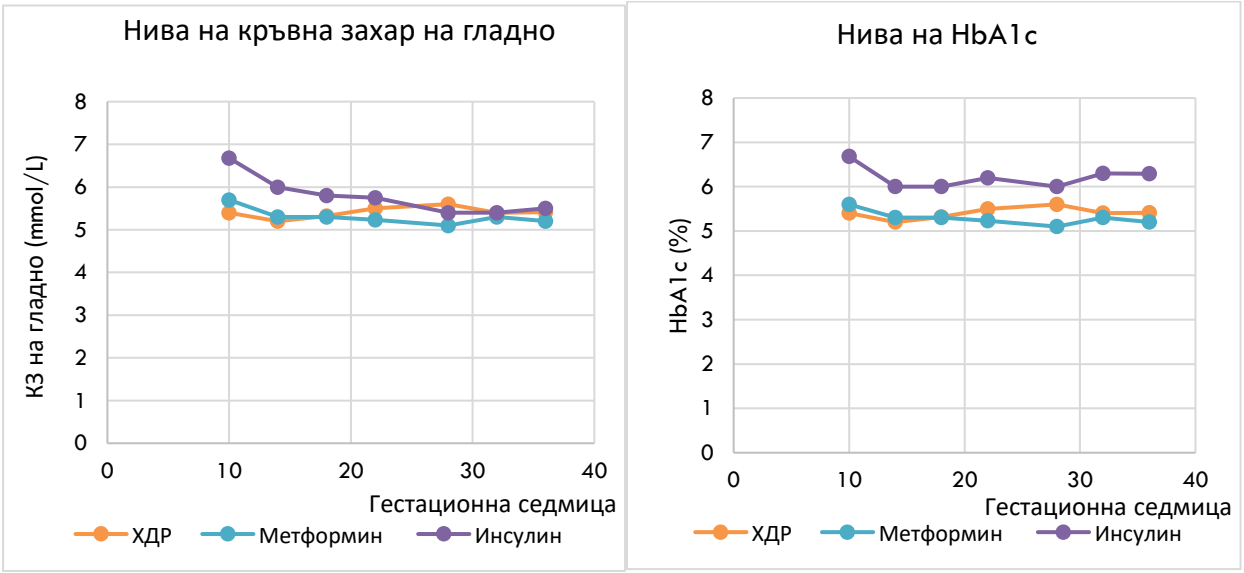
Фигури 56 и 57. Графично сравнение на средните стойности на кръвната захар на гладно при пациентките с GDM лекувани с Метформин, спрямо тези провеждащи детолечение и инсулинолечение.





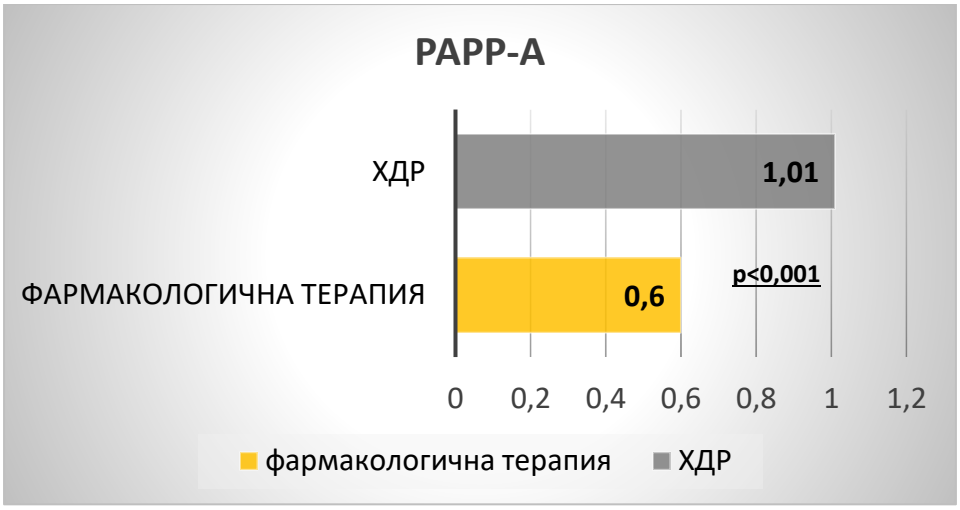
При проследяване на стойностите на кръвната захар и гликирания хемоглобин в динамика, в хода на бременността, на базата на ежемесечно провеждани изследвания, както и самоконтрол в домашни условия, пациентктите с GDM, лекувани с метформин, показват по-добри резултати по отношение на гликемията.

Фигури 58 и 59. Графично представяне на динмиката в стойностите на кръвната захар и гликирания хемоглобин при пациентките с GDM лекувани посредством ХДР, Метформин и инсулин.

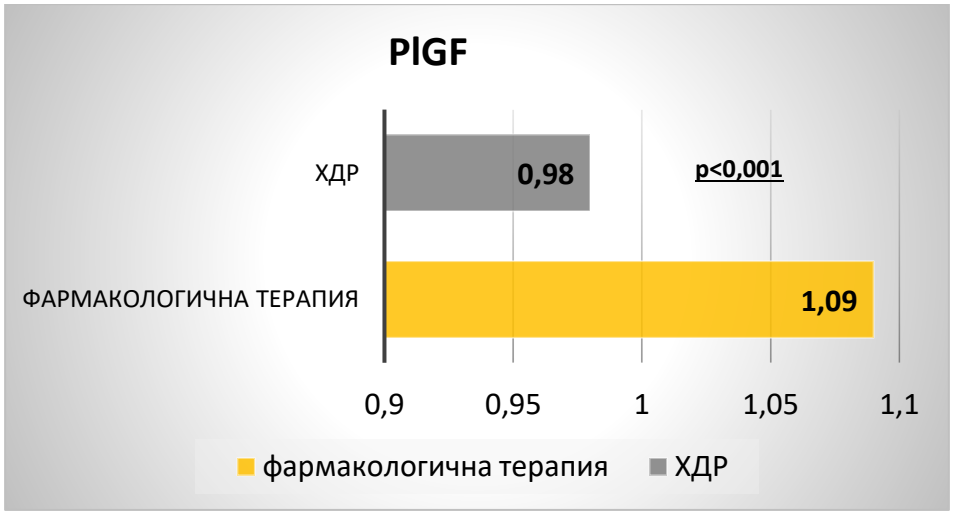


Направен беше допълнителен вътрегрупов анализ по отношение на средните стойности на плазма-асоцирания протеин PAAP-A и PlGF при пациентките провеждащи ХДР и съответно фармакологична терапия. Резултатите показват, че пациентките, при които се е наложило включване на медикаментозно лечение за регулиране на стойностите на кръвната захар, стойността на PAPP-A е по-ниска от стойността на тези, провеждали само диетолечение, доакто тази на PlGF е по-висока (фиг. 63 и 64)

Фигура 60. Графично представяне на средните стойности на PAPP-A при пациентките с GDM , провеждали фармакологично лечение, спрямо тези лекувани посредством ХДР.



Фигура 61. Графично представяне на средните стойности на PlGF при пациентките с GDM, провеждали фармакологично лечение, спрямо тези лекувани посредством ХДР.



Посредством ROC анализ, даващ ниво на чувствителност и специфичност бяха оценени нивата на PAPP-A и PlGF като предиктивни за риск от необходимост от провеждане на фармакологична терапия при пациентките с GDM.

Фигура 62. ROC крива демонстрираща специфичност и чувствителност на PAPP-A за прогноза на нуждата от фармакологична терапия при пациентки с GDM

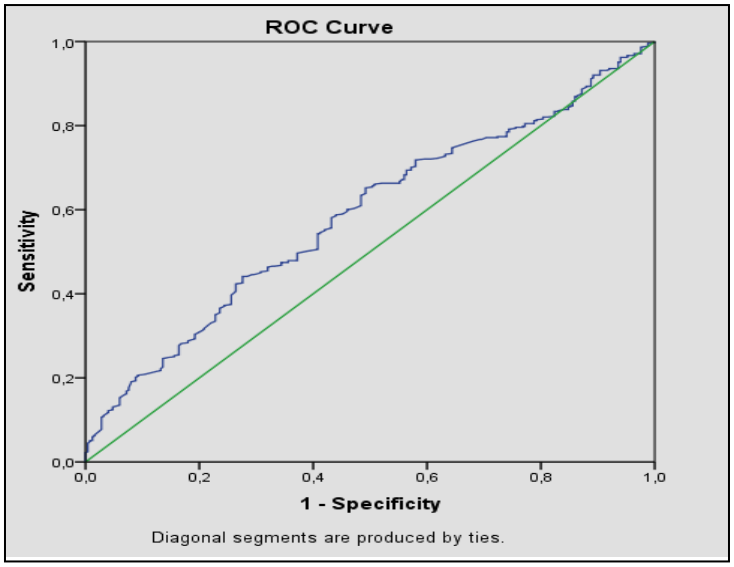


Таблица 24. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя PAAP-A като предиктор за риска от необходимостта от фармакологична терапия при пациентки с GDM.

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cutoff	AUC (95% CI)	*p*-value
PAPP-A	30,87	81,2	0.626	0,602 (0.53–0.702)	<0.001

Площта под кривата е 0,602 (95% CI 0,0,53-0,702) и показва невисока дискриминативна способност (популационната площ е 0,5), като p<0,001, т.е. резултатите са значими. Най-добра предиктивна стойност за гестационен диабет се наблюдава при нива плацентарният фактор PAPP-A от 0,626 надолу (с много ниска чувствителност от 30,87% и по-висока специфичност от 81,2%).

Фигура 63. ROC крива демонстрираща специфичност и чувствителност на PlGF за прогноза на нуждата от фармакологична терапия при пациентки с GDM.

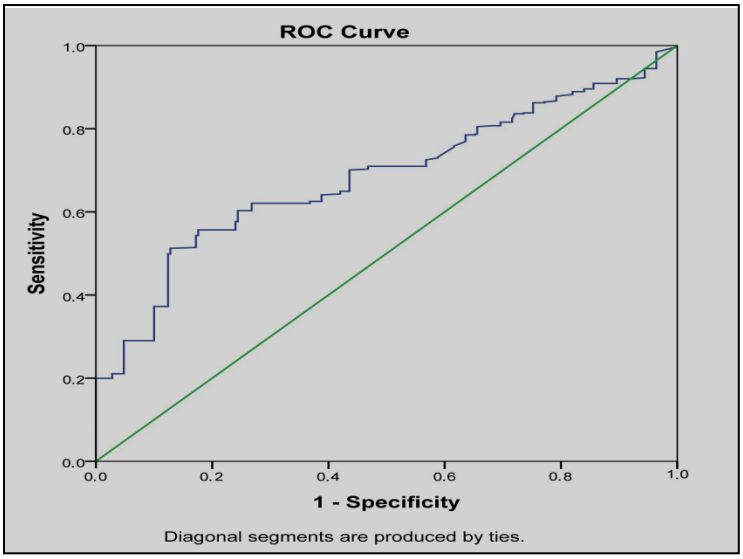


Таблица 25. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя PlGF като предиктор за риска от необходимостта от фармакологична терапия при пациентки с GDM.

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cutoff	AUC (95% CI)	*p*-value
PlGF	55.8	86.7	0.901	0.67 (0.64–0.72)	<0.001

Площта под кривата е 0,67 (95% CI 0,64-0,72) и показва невисока дискриминативна способност (популационната площ е 0,5), като p<0,001, т.е. резултатите са значими. Най-добра предиктивна стойност за гестационен диабет се наблюдава при нива плацентарният фактор PAPP-A от 0,755 надолу (с чувствителност от 55,8 % и по-висока специфичност от 86,7%).

Неонатални характеристики на децата родени от бременните с GDM, провеждали различна терапия

Новородените в групата, лекувана с метформин, показват по-ниско телесно тегло в сравнение с тези в инсулиновата група (3139.11±454g спрямо 3480.79±653 g, p<0,01) и групата лекувана посредством ХДР (3139.11±454g спрямо 3384.66±431g, p <0,01). Бипариеталният диаметър е по-голям при новородените, както в групата на инсулин

прилагалите бременни, така и в групата лекувана посредством ХДР, но е установена статистически значима разлика в групата с метформин спрямо ХДР (p<0,01). Новородените в групата с инсулин са били по-високи в сравнение с тези в групата, лекувана с метформин (p=0,04) (таб. 18). В направения анализ прави впечатление, че в групата на пациентките лекувани с метформин има най-ниска честота на деца с макрозомия и неонатална хипогликемия. Установена е статистически значима разлика по отношение на честотата на макрозомия в групата с метформин спрямо инсулин (p=0,01). В групата с метформин, няма новородени с изходен резултат по Apgar под 7 на 5 мин. след раждането.

Няма статистически значими разлики по отношение срока и начина на родоразрешение при пациетките.

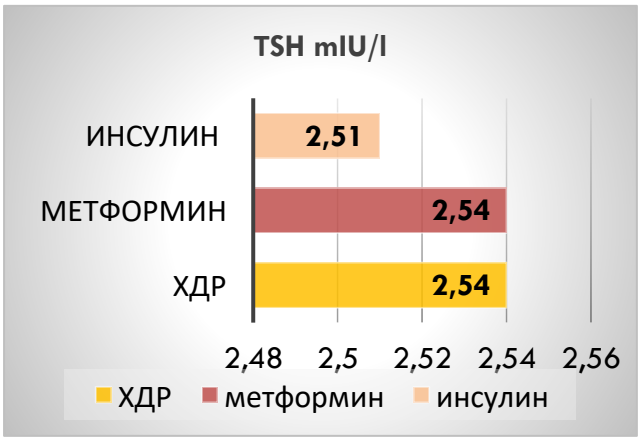
Таблица 26. Изход от бременността и неонатални характеристики

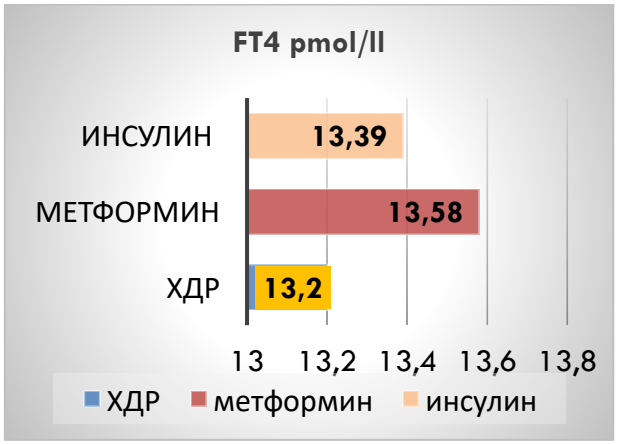
	Metformin group (n=104)	**Insulin group (n=34)**	**ХДР group (n=313)**	**p-value Metformin vs. Insulin**	**p-value Metformin vs. ХДР**
Начин на раждане (%) Vaginal Cesarian section	 21 (30.0%) 50 (70.0%)	 8 (20.0%) 32 (80.0%)	 36 (29.3%) 87 (70.7%)	NS	NS
Гестационна седмица при раждането (г.с.)	38.2±1.2	37.6±0.8	38.5±1.5	NS	NS
Неонатални характеристики					
Тегло при раждане, грамове	3139.11±454	3480.79±653	3384.66±431	**<0,01***	**<0.01***
Ръст, cm	49.72±3.1	50.78 ±2.13	49.88 ±3.9	**0.04***	NS
Бипариетален диаметър, cm	93.28± 2.1	93.76±3.1	94.73±3.2	NS	**<0.01***
Макрозомия	2 (2.9%)	6 (15.0%)	11 (8.9%)	**0.01***	NS
Неонатална хипогликемия	2 (2.9%)	3 (7.5%)	6 (4.9%)	NS	NS
Apgar score на 5 мин.< 7	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)	**0.05***	-

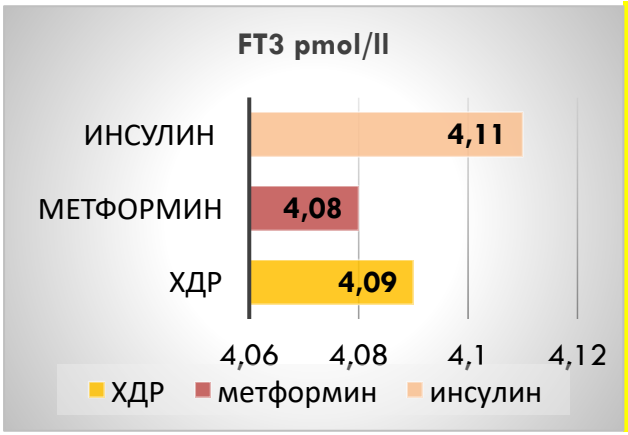
*Statistically significant difference

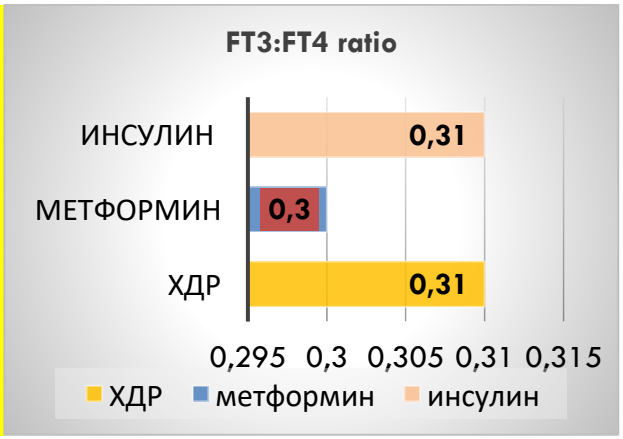
Средните стойности на тиреоидните хормони в трите подгрупи пациентки с GDM, обособени от разликите в антихипергликемичната терапията не показват съществени различия

Фигури 64, 65, 66 и 67. Графично представяне на средните стойности на TSH, FT4, FT3 и съотношението FT3:FT4 при при трите подгрупи пациентки с GDM.



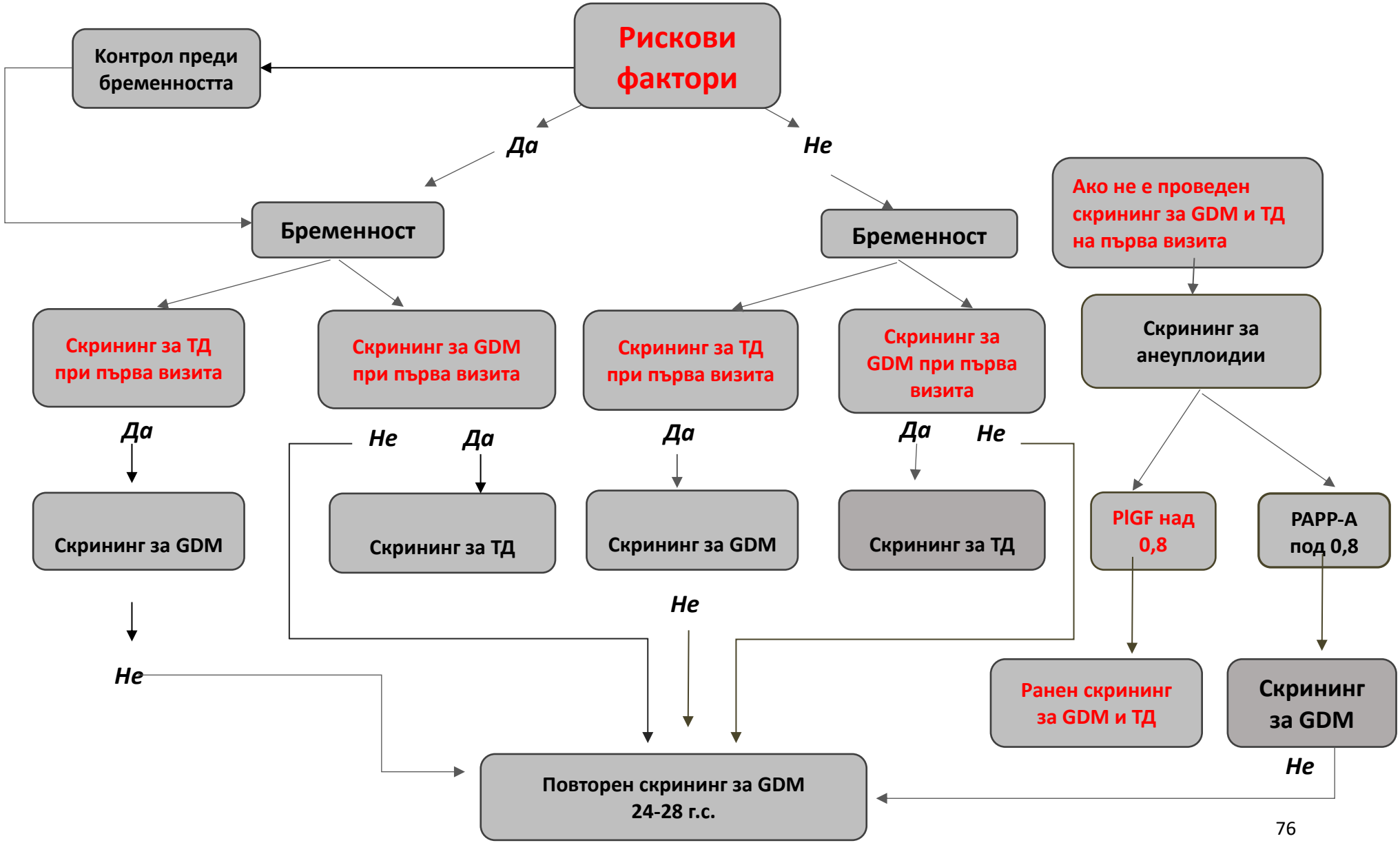






Разгледани общо и сравнени с контролната група (както вече беше описано), обаче пациентките с GDM, показват по-високи нива на TSH, FT3, по-високо съотношение FT3:FT4 и по-ниски средни стойности за FT4.

Диагностичен алгоритъм



ОБСЪЖДАНЕ

Гестационният диабет и тиреоидната дисфункция са двете най-чести ендокринни нарушения наблюдавани в хода на бременността и представляващи основни рискови фактори за изява на редица усложнения, както за майката, така и за плода. От изключително значение са ранната диагностика и своевременното лечение на тези състояния.

Настоящият труд има за цел да установи връзка в паралелната изява на тези две ендокринопатии при бременни жени. От голямо значение за клиничната практика е възможността, препоръките за скриниг и поставянето на диагноза на едно заболяване, да бъдат правени с помощта на достъпни показатели и фактори. Това е и основанието в представената работа, да се направи анализ на показатели, които са налични и да се търсят възможности, стойностите на част от тях да се използват с предиктивна за скрининг и диагноза цел.

В нашата страна няма тясна колаборация между акушеро-гинекологичните и ендокринологичните дружества по отношение на диагостичните препоръки на заболявания, касаещи майчино-феталното здраве. Използват се различни критерии при скриниране на пациентките по отношение на въглехидратни усложнения или тиреоидна дисфункция. Няма валидирани, общоприети и съгласувани препоръки за скрининг, диагноза, проследяване и терапия. Практиката показва, че в преобладаващия брой случаи гестационен захарен диабет и/или тиреоиднана дисфункция се поставят като диагноза твърде късно, след като вече има настъпили усложнения за бременността като цяло. Това от една страна се свързва с липсата на адекватно снета анамнеза и пропускане на рискови фактори, а от друга с липса на унифицирани маркери, които биха били в полза на диагностичните цели. Не по-малко инсуфициентно е поведението при жени, които нямат налични рискови фактори за въглехидратни и тиреоидни нарушения.

Какво прави впечатление ако бъдат разгледани препоръките за скрининг за тези състояния поотделно?

Когато се обсъжда тиреоидната дисфункция при бременни, диагнозата, особено навременната такава, е предизвикателство. Универсалният скрининг за дисфункция на щитовидната жлеза в ранна бременност не се препоръчва широко от научните организации [38,55]. Аргументите срещу

този скрининг се базират основно на това дали лечението на жени, с установено субклинично нарушение във функцията на щитовидната жлеза, е полезно или не, и разбира се ефективността на разходите. Повечето от професионалните асоциации (ADA, ETA, Endocrine society, ACOG) препоръчват селективен скрининг, като в този случай се изследват предимно жени с известни рискови фактори за дисфункция на щитовидната жлеза [2-9] и много често биват пропускани жени без рискови фактори или известни такива. Хормоните на щитовидната жлеза са от съществено значение за нормалното протичане на бременността и развитието на плода, в частност на неговата нервна система, която активно се развива след осма гестационна седмица. Поради това от есенциално значение е тиреоидната функция на бременната да бъде нормална още в началото на бременността. Затова оптимално би било изследването на тиреидни хормони да се прави на всички бременни още в първия триместър, а жените в риск да бъдат скринирани преди забременяването.

Бременността е свързана с наличието на интерфериращи фактори, които освен че са различни като нива при отделните бременни, могат да засегнат и оценката на хормоналните нива. Това е и причината да се определят така наречените триместър-специфични референтни интервали за нивата на тиреостимулиращия хормон. Важността в използването на адекватни триместър-специфични интервали идва от факта, че дори малки колебания в тиреоидната функция, могат да се свържат с усложнения в хода на бременността.

В повечето страни, както и в България, няма установени референтни граници за TSH по време на бременност. Ето защо се използват препоръките и критериите на големите съсловни организации - ATA, ETA, Endocrine society [3,7,8], които на базата на популационни проучвания са излезли със становища за следване на определени фиксирани нива на тиреоидните хормони. От една страна това дава възможност за уеднаквяване на критериите при поставяне на диагноза тиреоидна дисфункция при бременните. От друга страна, следването на фиксирани граници за нива на TSH по време на бременност, може да доведе до поставяне на неадекватна диагноза и лечение, което не се налага, и от своя страна също може да стане причина за изява на усложнения. Разликите между различните популации по отношение на етнос, социално-икономически аспекти, йодна профилактика и т.н., показва необходимост от създаване на триместър - специфични норми за нива на тиреоидните хормони при жените в репродуктивна възраст за съответния район или съответен център. [2-8]. За центровете, които не могат да калкулират такъв

интервал, международните гайдлайни препоръчват използването на приетите фиксирани граници. Години наред горният референтен интервал на TSH за първи триместър беше 2,5 mIU/L (ETA, Endocrine society, ATA). Много проучвания публикувани след 2011 г., показват, че такава горна граница на TSH, води до повишаване на честотата на диагнозата субклиничен хипотиреоидизъм, съответно свръхдиагностика и провеждане на ненужно лечение при съответните пациентки. Резултати от тези проучвания показват, че при различните популации, в различните страни, между 8 и 28% от пациентките, забременели и родили без усложнения, нивата на TSH са над общоприетият cut-off от 2,5mIU/l [45-59]. В допълнение, нивата на TSH, при които започват да се наблюдават и промени в посока намаление на FT4 са между 4-5mIU/l. Поради това и ATA промениха 2017г препоръките си и горната референтна граница за TSH, за жени без автоимунна тиреоидна патология е 4mIU/l. При пациентките с тиреоиден автоимунитет, обаче референтният интервал на TSH продължава да бъде 0,3-2,5mIU/l [3].

До момента в България не е правено популационно проучване, целящо изработване на триместър-специфичен референтен интервал за ТСХ при бременни жени. За целите на практиката, Българското дружество по ендокринология (БДЕ) е взело под внимание и е заимствало препоръките на Endocrine society, според които, при липса на специфичен за бременната популация триместър-специфичен референтен интервал за TSH, се използва фиксиран, както следва - първи триместър: 0,1 - 2,5mIU /l; втори триместър: 0,2 - 3,0mIU/ l; трети триместър: 0,3 - 3,0mIU/l [7]. Дружеството по акушерство и гинекология залага на критеритте на ACOG [8], които са против универсалния скрининг и използват заложените от останалите дружества критерии, само когато става въпрос за жени провеждащи лечение с тиреоидни хормони.

Една от основните задачи на настоящата работа бе именно изработване на триместър-специфичен референтен интервал за TSH при бременни пациентки. За целта на анализа бяха подбрани бременни на възраст между 18 и 40 години, със спонтанна, едноплодна бременност, без данни за фамилност по отношение на тиреоидно заболяване и без данни за съществуващо такова. Изключени бяха пациентки, които са провеждали лечение за стерилитет, такива с автоимунно тиреоидно заболяване, както жени, приемащи тироксин с оглед поддържане на ТСХ в по-нисък таргет, поради планиране на бременност. За определяне на границите на референтната област на ТСХ, беше приложен методът на персентилите, с използване на процедура на зарежденето

съгласно с валидираните препоръки и критерии на Международната Федерация по Клинична химия [45-46]. Анализът на данните е извършен посредством специализирания програмен продукт RefVal 4.11 (HE Solberg, Oslo, Norway). На базата на направения анализ и съобразно изискванията за прилагане и използване на метода за определяне на референтен интервал, установените триместър-специфични граници на TSH за САГБАЛ„Д-р Щерев“ са, както следва: I-ви триместър 0,3-2,9mIU/L ; II-ри триместър 0,5-3,5mIU/L; III-ти триместър 1,64-3,87mIU/L. Установените триместър-специфични референтни граници за TCX се различават от фиксираните граници препоръчани от ATA и Endocrine society [3,7]. Следването на съответните установени интервали би променило съществено поставянето на диагноза тиреоидна дисфункция и съответно необходимостта от провеждането на терапия в хода на бременността при голяма част от бременните пациентки. Резултатите от направения анализ се припокриват с тези от проучвания, проведени в Бразилия, Дания, Арабски Емирства, Китай, Индия, Турция [48-54], където също се наблюдава разлика в нивата на TSH спрямо общоприетите фиксирани такива. Интерпретацията на тиреоидните тестове в хода на бременността изисква адекватно познаване на всички механизми на повлияване на функцията на щитовидната жлеза на майката. Както ненавременните диагноза и лечение, така и свръхдиагностицирането и свръхлечението, могат да бъдат риск за усложнения в хода на бременността [62-67; 70,71].

Гестационният диабет е основен рисков фактор за неблагоприятен изход на бременността и е състояние със сравнително висока честота, която според различните популулационни проучвания е между 1-28% [75,76]. От изключително значение са ранната диагностика и своевременното лечение на това състояние. С универсалния скрининг за въглехидратни нарушения по време на бременност, който се препоръчва в интервала 24-28 гестационна седмица, диагнозата GDM често се забавя. Много често препоръки за провеждане на ОГТТ се правят след 30 г.с., когато физиологичната инсулинова резистентност е най-голяма и вероятността за позитивен за GDM тест е огромна. Случаи от клиничната практика показват, че често усложненията предхождат диагнозата. Не при всяка бременна жена има данни за рискови фактори за GDM, а също така има много случаи, в които пациентката не знае за съществуването на такива. Предвид възможността за ранни отклонения в нивата на кръвната захар при такива пациенти, изчакването до периода на универсален скрининг е предпоставка за късно диагностициране на GDM.

При анализа на данните в настоящата работа прави впечатление, че честотата на гестационния диабет сред изследваните пациентки е 11,44%. Полученият процент може да бъде разгледан дори като по-нисък, защото през 2020 година, пандемията от Covid-19 доведе до ограничения в свободното придвижване и достъп до адекватна медицинска помощ. Ограничените възможности за престой в лабораториите, бяха свързани с невъзможност много от бременните, насочени за осъществяване на ОГТТ да направят изследването.

Редица фактори са предразполагащи към изявата и на гестационен диабет, и на тиреоидна дисфункция. Познаването и целенасоченото им търсене са от изключително значение за отсяването на групи пациентки в риск. Това стои в основата на навременната диагноза и съответно терапия. И гестационният диабет, и тиреоидната дисфункция са рискови фактори за усложнения не само в хода на бременността, но и след раждането, като това касае отново и майката, и плода. Пропускането на диагнозата в хода на бременността е една от причините за липса на адекватна профилактика и наблюдение на жените и родените от тях деца след раждането. По данни на IDF, ADA 5-10% от жените с GDM ще изявят ЗД тип 2 веднага след раждането, а 30-65% от тях в следващите 10-15 години. Данни на ATA [3] показват, че 5-10% ще изявят постпартален тиреоидит, като едно от трайните усложнения на това състояние е дефинитивният хипотиреоидизъм.

И тук се поставя въпросът, как да се постъпва с жените без съществуващи рискови фактори? Липсата на анамнестични данни за предразполагащи такива, дава ли достатъчна сигурност срещу изява на определено заболяване?

В настоящата работа се обърна внимание на определени рискови фактори, които бяха анализирани сред пациентките с установен гестационен диабет. Това не беше направено с идеята да се доказва вече известното. Целта беше да се определи процентът на жените, които изявяват въглехидратни нарушения, имат отклонения в тиреоидните функционални тестове, но нямат предразполагащи рискови фактори.

Пациентките с гестационен диабет, бяха анализирани по отношение на рисковия фактор фамилна анамеза, съответно за захарен диабет, за тиреоидна дисфункция и за двете заедно.

Получените резултати показват, че 41.5% от пациентките с диагностициран гестационен диабет са без фамилност за въглехидратни нарушения, както и за тиреоидна дисфункция. Това означава, че ако се следва този критерий с оглед препоръка за провеждане на ранен скрининг за гестационен

диабет и/или тиреоидна дисфункция, то при почти половината от жените, диагнозата би закъсняла, а може и да бъде пропусната.

Мултипаритетът, затлъстяването, бременността постигната след АРТ също са рискови за изява на GDM. От друга страна поредността на бременностите повишава вероятността за изява на тиреоидна дифункция особено в рамките на автоимунно тиреоидно заболяване. Резултаите от настоящето пруочване показват, че почти половината от бременните с GDM са мултипари (44% втора бременност, 6% поредна такава), но за останалата част от пациентките бременността е първа. Лечението, което се прилага в хода на асистираните репродуктивни техники също може да бъде фактор, който да повлияе както въглехидратната обмяна, така и тиреоидните функционални тестове. При 34,4% от пациентките с GDM, бременността е постигната след АРТ, но останалата, по-голяма част от тях, са спонтанно забременели.

Затлъстяването е основен фактор за изява на инсулинова резистентност и въглехидратни нарушения. Бременността е състояние на физиологична IR, резултат от допълнителното въздействие на редица плацентарни хормони. При бременни с наднормено тегло и затлъстяване от преди бременността, тази IR се задълбочава, като заедно с това се задълбочава и нискостепеннното възпаление. Тези процеси най-общо резултират в нарушения в глюкозния толеранс. Много сложни са механизмите, по които затлъстяването променя и нивата на тиреоидните хормони, като един от тях е свързан с повишаване дейодиназната активност в мастната тъкан и промяна в съотношението на периферните тиреоидни хормони.

28.6% от пациентките с GDM в направеното проучване са със затлъстяване от преди бременността.

На базата на анамнестичните данни се предполага, че наличието на рискови фактори е задължително за препоръки за ранен скрининг на тези две ендокринопатии. Какви препоръки трябва да има по отношение на жените без рискови фактори - без фамилност, със спонтанни, едноплодни бременности, без затлъстяване. Целенасоченият скрининг при проучването доказва GDM и при голяма част от тях. Но в противен случай те биха останали извън обсега на препоръките за изследване. Направеният анализ показва, че по-голямата част (57%) от пациенктите с доказан GDM, са скринирани във времето на универсалния скриниг, препоръчван 24-28г.с., а 12% от пациентките са провели ОГТТ поради вече възникнали усложнения - плод с тегло над 95-ят персентил или околоплодна течност над 95-ят персентил, установени след

ултразвуков преглед. Закъснялата, отложена в хода на бременността диагноза, е в основата на усложнения, както за майката, така и за плода.

Дотук изложеното поставя и идеята да се търсят връзки между различни диагностични показатели и маркери в полза на навременно поставяне на диагноза, особено при нерискови групи. Въпросът е къде може да се търси отправната точка за препоръки и ранен паралелен скрининг за гестационен диабет и тиреоидна дисфункция при всички бременни жени? Може ли регистрирането на едното състояние да бъде предпоставка за активно търсене на другото?

В литературния обзор бяха обсъдени проучвания, показващи ролята на хормоните на щитовидната жлеза в метаболизма на глюкозата.[259-262]. Патогенетичните механизми между влиянието на тиреоидните хормони върху кръвната захар са много сложни и недостатъчно добре изучени, което става ясно от различните нива на въздействие върху съответни таргетни органи и ефекторни системи. Връзка между тези патологии се е търсила в автоимунната генеза при пациенти с тип 1 ЗД и тиреоидна патология; от страна на метаболитните промени и затлъстяването, кореспондиращи с тип 2 захарен диабет. Генезата на GDM е много тясно свързана с инсулиновата резистентност, а последната до голяма степен се определя от наддаването на тегло в хода на бременността и затлъстяването. Резултати от направени проучвания показват ролята на затлъстяването при промяната на съотношението на тиреоидните хормони, в полза на повишаване на съотношението FT3:FT4. Повишеното съотношение FT3:FT4 се свързва с нарушения в метаболитните процеси - липиден профил, артериално налягане, инсулинова резистентност. При затлъстяване се наблюдава повишена дейодиназна активност, което води до повишена периферна конверсия на FT4 в биологично активния FT3, а резултатът е повишено съотношение на FT3:FT4. Установено е, че периферната дейодиназна активност по време на бременност е зависима от теглото на майката - колкото е по-високо теглото на майката, толкова по-голяма е и активността на периферните дейодинази. Това е свързано с повишено превръщане на FT4 в активен FT3, а както е известно T3 индуцира ендогенната глюкозна продукция. [256; 259-262]

Резултатите от проведеното проучване показват, че честотата на тиреоидна дисфункция при пациентките с GDM е много по-висока (82,8%), спрямо тази при пациентки без диабет (17,2%). Установява се, че серумните нива на TSH при пациентките с доказан гестационен диабет, независимо от времето на установяването му са по-висока медиана спрямо тези при пациентки

без диабет - 2,5mIU/l спрямо 1,6 mIU/l (p<0,001), докато средните серумни нива на FT4 при пациентки с GDM са по-ниски в сравнение с тези без доказан такъв (p<0.001). По отношение на FT3, пациентките с гестационен захарен диабет, показват по-високи средни стойности на FT3, в сравнение с тези без диабет, като аналогични са резултатите и по отношение на съотношението FT3:FT4 - при пациентките с гестационен захарен диабет се наблюдава по-високо съотношение на FT3: FT4 (p<0,001).

Изхождайки от триместър-специфичните референтни граници за ТСХ, направеният по отношение на тиреоидната функция анализ сред бременните с гестационен диабет показва, че 41% са еутиреоидните пациентки, 32% са тези с регистриран субклиничен хипотиреоидзъм, 1% са хипотиреоидни жени; при 24% се наблюдава изолирана майчина хипотироксинемия, а 2% от тях са с транзиторна гестационна тиреотоксикоза. Изследването на антитиреоидните антитела, показва, че сред пациентките с установен GDM 25,5% имат положителни такива. Заместителна терапия с левотироксин беше стартирана при бременните с хипотиреоидизъм, както и при всички бременни със субклиничен хипотиреоидизъм и положителни титри на анти-ТРО. Останалите от тях, без данни за автоимунитет, бяха оставени без терапия, като при тях нивата на тиреоидните хормони също бяха проследени (изследвани поне още веднъж до края на бременността). Проследяване на тиреодините хормони в хода на бременността беше направено при 70 от жените, провели ранен скрининг за GDM, които към момента на поставяне на диагнозата диабет са били еутиреоидни. Установява се, че с напредването на бременността при голяма част от пациентките – 52 жени, е налице тенденция за повишаване на ТСХ над 3mIU/l, което става предпоставка за добавяне на терапия с левотироксин. По отношение на периферните тиреоидни хормони, при същите пациентки, се наблюдава сериозна тенденция за намаляване на нивата, като майчина хипотироксинемия се наблюдаваше при почти всички (n=67).

Контролната група пациентки беше селектирана по отношение на тиреоидна функция, като за сравнителен анализ бяха избрани само изходно еутиреоидни и антитяло негативни пациентки. Анализ на нивата на тиреоидните хормони на тези жени беше направен поне още веднъж до края на бременността, с цел да не се пропусне нуждата от добавяне на терапия с левотироксин.

Процентът на жените, нуждаещи се от заместителна терапия с тироксин, е по-висок при тези с GDM 35,9% в сравнение с тези без диабет 10,2%.

При всички пациентки е осъществена ехография на щитовидната жлеза с оценка на топография, размери, структура, кръвоток и наличие на формации в тиреоидеята. Нодозна струма беше

регистрирана при 27% от изследваната полулация. С помощта на системата на Европейската тиреоидна асоциация за ултразвукова оценка на възли на щитовидната жлеза и стратификация на риска за злокачествено заболяване EU-TIRADS [10] и съответно изискване за провеждане на тънкоиглена биопсия (ТАБ), нодозните промени бяха класифицирани като EU-TIRADS – 2,3,4. На пациентките класифицирани по EU-TIRADS-4, беше препоръчана ТАБ след раждането.

От изложеното дотук може да се каже, че жените с гестационен захарен диабет са с по-висока честота на тиреоидна дисфункция и в по-голяма степен се нуждаят от добавяне на заместителна терапия с левотироксин. Направеното проучване показва, че жените с GDM имат по-високи нива на TSH, FT3 и по-високо съотношение FT3:FT4 спрямо бременните без лабораторни данни за диабет, което е препратка към връзката между двете ендокринопатии.

Една от ползите на настоящатата работа е определянето на прагови нива (cut-off) на показателите TSH, ФТ4, FT3 и съотношението FT3:FT4, с цел оценката им като диагностични маркери за GDM. Приложеният ROC-анализ, демонстриращ специфичност и чувствителност на TSH за поставяне на диагноза ГЗД, установява, че площта под кривата (AUC) е 0,739, което показва висока дискриминативна способност ($p<0,001$). Най-добра предиктивна стойност за гестационен диабет се наблюдава при нива на TSH от 2,395 mIU/L (със сравнително ниска чувствителност от 49,4%, но за сметка на това много висока специфичност от 90,8%), но още при стойности на хормона от 2,2 mIU/L чувствителността е 55,7%, а специфичността 80%. Определеният cut-off за прагови нива на периферните тиреоидни хормони с предиктивна роля за изява на GDM показва, че най-добра предиктивна стойност на показателя FT3 за гестационен диабет се наблюдава при нива на от 4,12 pmol/l; за FT4 под 13.20 pmol/l, а по отношение на съотношението FT3: FT4, най-предиктивна е прагова стойност над 0,29.

С утвърждаването на феталната медицина като самостоятелна специалност настъпиха положителни промени в ранната диагностика на много хромозомни аномалии, заболявания, усложнения свързани с протичането на бременността. Маркерите на плацентация, като плацентарният растежен фактор (PlGF), PAPP-A, се изследват рутинно при почти всички бременни жени в края на първия триместър на бременността в полза на скринига за анеуплоидии. Същите тези маркери са основни предиктори за хипертонични усложнения по време на бременност, интраутеринна ретардация, преждевременно раждане и др. Въз основа на направени в годините проучвания, съществуват противоречиви данни за използването на тези маркери като

предиктори на въглехидратни нарушения при бременни жени. Резултатите на част от тях показват, че ниски нива на PAPP-A и по-високи такива на PlGF могат да се свържат с изява на GDM, тези на други проведени, отхвърлят тази зависимост [134-147;155-159]. За ползите на тези проучвания обаче не се използват едни и същи критерии за диагностициране на гестационен диабет, различни са възрастта, индекса на телесна маса, етническата принадлежност на изследваните жени.

Въпросът е имат ли тези плацентокини отношение към изявата и на тиреоидна дисфункция, и могат ли да се разглеждат като предиктори за паралелна изява на тези нарушения в хода на бременността?

Ако бъдат разгледани поотделно: Плазма-асоциираният протеин (PAPP-A) представлява цинк-съдържаща металопротеиназа, имаща структура сходна с тази на човешкия плацентарен лактоген и човешкия хорионгонадотропин, и е специфичен за бременността. Концентрацията му нараства с напредване на бременността и увеличване на плацентарния обем. PAPP-A се произвежда от плацентарния синцитиотрофобласт [124-128] и една от_функциите му се свързва с това да разцепва молекулата на инсулиноподобен-растежен фактор свързващите протеини (IGFBP)-2,4,5. Постига се подобряване на биоактивността на инсулиноподобния растежен фактор (IGF). Тъй като PAPP-A разцепва молекулата на IGFBP, когато е намалено неговото ниво, се наблюдават по-високи нива на IGFBP, респективно ниски нива на свободен IGF, който от своя страна, играе ключова роля в регулирането на феталния растеж. [129]. Вероятно нарушената трофобластна инвазия е причина за намалена синтеза на PAPP-A от плацентата. Ниските нива на PAPP-A през първия триместър при бременни без хромозомни аномалии се асоциират с неблагоприятен перинатален изход, включително интраутеринна ретардация на плода (IUGR), спонтанни аборти, ниско тегло при раждане, преждевременно раждане и преeклампсия (ПЕ).

PAPP-A участва във въглехидратния метаболизъм по време на бременност, като данните от проучвания сочат, че ниските му нива през първия триместър на бременността се свързват с развитието на GDM и лоша прогноза за изхода на бременността (неонатална хипогликемия, ниско тегло на новороденото, по-тежка жълтеница и нисък Апгар score)[137-147]. В литературата съществуват и противоречиви данни. Причина за това вероятно е, че в различните проучвания

пациентките са хетерогенни по отношение на възраст, етнос, индекс на телесна маса, а и не навсякъде се използват едни и същи критерии за диагностициране на гестационен диабет.

Механизмът, свързан с ефектите на PAPP-A в патогенезата на GDM не е напълно изяснен. Смята се, че PAPP-A действа индиректно, като намаленото ниво на IGF води до развитието на хиперинсулинемия, нарушения във въглехидратната обмяна и е съответно обратна корелация със степента на инсулинова резистентност [137-147].

Настоящата разработка дава оценка на PAPP-A предиктивната стойност по отношение на изявата на двете ендокринопатии. Резултатите от проведенотото проучване показват, че при пациентките с GDM се наблюдават по-ниски стойности на протеазата спрямо тези без диабет ($p<0,001$). Проведеният корелационен анализ показва, че при пациентки с GDM, серумната концентрация на PAPP-A покзва статистически достоверна, отрицателна корелаия с гликемията на гладно. Регистрира се и значима отрицателна корелация на PAPP-A с нивата на гликирания хемоглобин сред пациентките с диабет. За определяне на прагови нива (cut-off) на PAPP-A, с цел оценката му като диагностични маркер за GDM и тиреоидна дисфункция, беше приложен методът на Receiver operating characteristic (ROC)-кривите. Оценена беше предиктивната стойност на протеазата и беше определена прагова стойност като прогностична за изява на GDM. Направеният анализ показва, че площта под кривата е 0,585 и показва невисока дискриминативна способност (но като $p<0,001$, т.е. резултатите са значими). Най-добра предиктивна стойност за гестационен диабет се наблюдава при нива плацентарният фактор PAPP-A от под 0,755 MoM.

Не бяха установени статистически значими корелации между PAPP-A и нивата на тиреоидните хормони. Липсата на такива не може да постави PAPP-A като маркер с предиктивна стойност за паралелна изява на въглехидратни нарушеия и тиреоидна дисфункция в хода на бременност. Остава възможността за използването му като прогностичен маркер за изява на GDM, и по-специално като такъв с предиктивна стойност по отношение на нуждата от провеждане на фармакологична терапия при пациентки с GDM.

Факторът, който има отношение не само към въглехидратния метаболизъм, но и към функцията на щитовидната жлеза, е плацентарният растежен фактор. Принадлежи към семейството на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), като нивата на циркулиращия PlGF са подчертано повишени при бременност - източникът е плацентата. Оказва важно влияние върху бременността

и съдовото развитие, трофобластната инвазия и развитието на майчините плацентарни спирални артерии.

В човешката плацента, експресията на PlGF е различна, в различни етапи от нейното развитие. При една неусложнена бременност, концентрациите на PlGF в първия триместър са ниски, като се увеличават от 11-12г.с, с пик в 30 седмица, след което се наблюдава плавно намаляване в нивата му. Плацентарната експресия на PlGF преобладава след втория триместър, когато маточно-плацентарното кръвообращение напредва. PlGF увеличава пролиферацията на трофобластните клетки, а също така намалява тяхната апоптоза. [13-20; 37]. Плацентарният растежен фактор е един от основните предиктори по отношение изявата на усложнение, каквото е прееклампсията [37].

Съществуват доказателства, че този фактор може да оказва въздействие върху адекватното функциониране на щитовидната жлеза. Въпреки че PlGF е определян като проангиогенен фактор, е установено, че излишъкът му може да доведе до изява на антиангиогенен ефект. Следователно, може да се допусне, че PlGF може да осъществява директен ефект върху тиреоидеята [13-20;37]. Промените във васкуларизацията и перфузията на щитовидната жлеза, могат да доведат до нарушен отговор на последната към човешкия хорионгонадотропин. Проучване, проведено от Korevaar et al.[13] показва, че повишените нива на PlGF са свързани с по-ниски нива на FT4 и следователно приблизително два пъти по-висока вероятност от изява на хипотироксинемия в хода на бременност. Ефектите са по-изразени при жени, положителни за антитела (анти-TPO). Ранните високи нива на този фактор могат да бъдат свързани с риска от тиреоидна дисфункция на майката.

Резултатите от няколко публикувани проучвания показват, че при бременни с гестационен диабет се наблюдават по-високи нива на PlGF. Ong et al, Gorcem et al, Eleftheriades et al [155-159] установяват, че има повишени нива на PlGF при бременности, усложнени от гестационен диабет. Обяснението идва от факта, че хипергликемията засяга ангиогенезата и майчината хипергликемия, стимулира плацентарната неоваскуларизация. Промените в нивата на PlGF са положително свързани предимно с нивата на кръвната захар на гладно. Това може да обясни неговата прогностична роля при жени, които нямат рискови фактори за диабет или инсулинова резистентност преди бременност. Следователно PlGF може да промени функцията на щитовидната жлеза и от друга страна да повлияе на въглехидратния метаболизъм.

Направената литературна справка показва, че до момента този фактор е разглеждан отделно като маркер с предиктивна стойност по отношение на преeклямсия, интраутеринна ретардация, в някои проучвания има отношение и към въглехидратни нарушения [148; 155-159]. Няма данни за използването му като предиктор за паралелна изява на GDM и тиреоидна дисфункция при бременни.

В България до момента не е анализирана ролята на PlGF като предиктор за изява за въглехидратни нарушения и/или тиреоидна дисфункция, което беше и основана предпоставка да бъде оценена неговата роля в изявата на тези нарушения.

Резултатите от проведеното проучване показват, че при пациентките с GDM и/или тиреоидна дисфункция се наблюдават по-високи стойности на PlGF ($p<0,05$). Осъщественият корелационен анализ между нивата на PlGF и нивата на кръвна захар, и тиреоидни хормони, показва, че при пациентките с гестационен диабет, серумните нива на плацентарния растежен фактор показват значима положителна корелация с нивата на TSH ($p<0,001$). Наблюдава се и достоверна положителна корелация между PlGF и отношението FT3:FT4 (p-0,01) в същата група. По отношение на кръвната захар, при пациентки с гестационен диабет нивото на PlGF корелира отрицателно с нивата на кръвната захар на 120 минута в хода на ОГТТ.

Оценката на PlGF като диагностичен маркер за поставяне на диагноза ГЗД и тиреоидна дисфунция е оценена посредством ROC анализ. По отношение на изявата на ГЗД, AUC е 0,683 (95% CI 0,644-0,722) и показва средно висока дискриминативна способност, със значими резултати ($p<0,001$). Най-добра предиктивна стойност за гестационен диабет се наблюдава при нива плацентарният фактор PLGF над 0,8905 (със сравнително ниска чувствителност от 51,2% и по-висока специфичност от 87,2%), но още при нива от 0,8005 MoM може да се мисли за GDM (чувствителност 62,1% и специфичност 73,2%). Приблизително аналогични са резултатите по отношение на предиктивност на PlGF към изява на тиреоидна дисфункция, като най-добра предиктивност се наблюдава при нива PlGF над 0,814 MoM.

Доказано е, че лечението на GDM намалява риска от перинатални усложнения със 75% и фетална макрозомия с 50% . Според Американската диабетна асоциация (ADA), 70-85% от жените с GDM могат да поддържат адекватен гликемичен контрол само с промяна на начина на живот [78]. Ако таргетните стойности на кръвната захар не са постигнати чрез промени в хранително-двигателния режим в рамките на 1-2 седмици, трябва да се започне фармакологична

терапия. До 30% от пациентите с GDM могат да се нуждаят от такава [81-82]. Препарат на първи избор е инсулинът, поради това, че не преминава плацентарната бариера [76-82]. Допълнителни фактори, предполагащи нуждата от инсулинотерапия според гайдлайна на FIGO са: хипергликемия, открита преди 20 гестационна седмица: плазмена глюкоза на гладно (FPG) > 6,1 mmol/L или нива на глюкоза след хранене > 7,8 mmol/L; и повишено наддаване на тегло при бременност (> 12 kg) [76]. След 30 гестационна седмица добавянето на фармакологична терапия често е необходимо [75;76-82]. Въпреки това обаче няма универсален консенсус по отношение на времето за започване на фармакотерапия при бременни жени с GDM [173].

Въпреки че инсулинът се приема за ефективно и безопасно средство за лечение по време на бременност, той е свързан с риск от хипогликемични епизоди, наддаване на тегло и изискване за многократен ежедневен самоконтрол. Освен това лечението с инсулин изисква специални условия на съхранение и обучение на пациентите относно правилната техника на инжектиране. Къмплайънсът на пациентите е определящ за ефективността на инсулиновата терапия [172-173].

В сравнение с инсулина, пероралните хипогликемични средства имат няколко предимства като ниска цена, по-лесно приложение и по-добър къмплайнъс на пациента. Двете перорални антидиабетни лекарства, за които се съобщава, че се използват за лечение на GDM, са метформин и глибурид [76-82,108]. В последните години широко се обсъждат ползите и рисковете от употребата на метформин при бременни жени. Основна причина за противоречия в мненията касаещи терапията с метформин е трансплацентарният му транспорт. Доказано е, че метформин преминава през плацентата и концентрацията му в пъпната връв по време на раждане може да достигне повече от 50% от концентрациите при майката [178]. Редица проучвания демонстрират ползи от употребата на метформин за профилактика и лечение на GDM [190-198], но остава отворен въпросът за и против назначаването му по време на бременност, поради липса на достатъчни данни за дългосрочните ефекти при децата, родени от жени приемали медикамента. [183].

Според някои от съсловните организации като FIGO, NICE, метформин може да се счита като опция за терапия на първа линия за фармакологично лечение на GDM. [75,81,82,108]. За разлика от тях, други професионални организации като ADA и ACOG, не препоръчват метформин като медикамент на първа линия именно поради трансплацентарният му транспорт и липсата на данни

за дългосрочна безопасност [81, 82]. Независимо от това се приема, че в някои случаи метформинът може да бъде разумна алтернатива на инсулина [82].

Направеният вътрегрупов анализ при пациентките с доказан GDM, имаше за задача да оцени и сравни майчините характеристики при жени, лекувани с метформин, ХДР или инсулин, както и характеристиките на родените от тях деца. Фармакологична терапия при пациентките с GDM беше включвана, когато две седмици след поставяне на диагнозата, таргетите на кръвната захар не са постигнати само с ХДР. Целевите нива за кръвната захар: плазмена глюкоза на гладно (FPG) <5,3 mmol/L; 1-h постпрандиална глюкоза <7,8 mmol/L или 2-h постпрандиална глюкоза <6,7 mmol/L (ADA) [78]. Решението за започване на метформин също се основава на наддаването на тегло на бременната жена, поносимостта на медикамента, както и желанието на пациентката да се подложи на перорална терапия. Всички жени, получаващи метформин, са запознати с ползите и рисковете от лечението, както и с позиционирането на медикамента за употреба при бременни, и са дали своето информирано съгласие. Приеманата доза метформин варира от 500 mg до 1500 mg дневно. Лечение с инсулин е включвано, когато целите на кръвната захар не са били постигнати с ХДР, метформин, при отказ от лечение с метформин, както и при високи изходни нива на кръвна захар и гликиран хемоглобин. Жените, показани за фармакологично лечение (метформин или инсулин), изходно имаха значително по-високи нива на BMI ($p<0,01$), FPG ($p<0,001$) и нива на HbA1c ($p<0,001$). Въпреки това, в хода на бременността, пациентките, лекувани с метформин, имат значително по-нисък ИТМ ($p<0,01$), FPG ($p<0,01$) и HbA1c ($p<0,01$).

Маркерите на плацентацията бяха оценени още ведъж и при този вътрегрупов анализ. Резултатите показват, че средните стойности на PAAP-A при пациентките, при които се е наложило включване на медикаментозно лечение за регулиране на кръвната захар, са по-ниски от стойността на тези, провеждали само диетолечение ($p<0,001$). Проведен беше ROC анализ, с цел оценка на прогностичната стойност на PAPP-A за започване на фармакологична терапия при пациентките с гестационен диабет. Праговата стойност на протеазата под 0,62 MoM може да служи като предиктивна по отношение нуждата от фармакологично лечение при пациентки, при които има поставена диагноза GDM. Средните стойности на PlGF при пациентките, нуждаещи се от фармакологична терапия са по-високи от тези, лекувани само с ХДР ($p<0,001$). Проведеният ROC анализ с цел оценка на прогностичната стойност на PlGF за нуждата от започване на

фармакологична терапия при пациентки с гестационен диабет показва, че прагова стойност на PlGF над 0,9 MoM, може да служи като предиктивна по отношение на терапевтичното поведение.

Направена беше оценка на неонаталните антропометрични характеристики (ръст, тегло, бипариетален диаметър) и Апгар скор на новороденото. Неонаталното тегло при раждане в групата, лекувана с метформин, е по-ниско в сравнение с групата на инсулин (3154,13±463 g спрямо 3421,79±553 g, p=0,03) и ХДР групата (3154,13±463 g спрямо 3323,66±521 g, p<0,01). Бипариеталният диаметър е по-голям при новородени както в групите на инсулин, така и в ХДР. Въпреки това, статистически значима разлика е открита само в групата на метформин спрямо ХДР (p<0,01). Установена е значителна разлика в дължината на новороденото при сравняване на групите на метформин и инсулин (p=0,04). Най-ниските честота на макрозомия (2,9%) и неонатална хипогликемия (2,9%) се наблюдава в групата на метформин лекуваните пациентки. Установена е статистически значима разлика по отношение на честотата на макрозомия в групата на метформин спрямо инсулин (p=0,01). Честотата на малки за гестационната възраст (SGA) новородени в трите групи е сходна. Няма новородени с изходен Apgar скор под 7 на 5 мин след раждането, в групата, лекувана с метформин.Тези резултати са в потвърждение на данните от провеждани в годините проучвания, но внимание на това се обръща и в настоящия анализ, поради това, че феталната макрозомия е едно от неонаталните усложнения на гестационния диабет.

Гестационният диабет и тиреоидната дисфункция при бременни са основни рискови фактори за изява на усложнения в хода на бременността, а също и след раждането. Съвременната медицина трябва да бъде преди всичко превантивна. Ранният паралелен скрининг за въглехидратни и тиреоидни нарушения през първия триместър на бременността би помогнал за ранна диагностика на тези състояния, особено при нерисковите групи пациентки.

В заключение от направеното проучване могат да се обособят две части. 1.Пациентките с GDM често имат отклонения в хормоналния статус на щитовидната жлеза. Необходими са допълнителни изследвания и анализи, за да се определи кое от двете нарушения е основно, но е препоръчително да се търсят промени във въглехидратния метаболизъм при пациенти с дисфункция на щитовидната жлеза, както и да се търсят аномалии в нивата на тиреоидните хормони при пациенти с дисгликемия. Уместно е използване на калкулирани за съответни регион или център референтни интервали за тиреоидни хормони по време на бременност, което би дало възможност за коректно поставена диагноза и правилна оценка на нуждата от терапия за конкретната популация.

Резултатите показват, че високи-нормални до високи нива на TSH и FT3, както и по-високото съотношение FT3:FT4 може да показват повишен риск от развитие на GDM.

2.Маркерите на плацентацията. Ако тиреоидни хормони и препоръки за ранен ОГТТ не се изследват необосновано и при нерискови групи, то плацентокините се изследват задължително в първия триместър от бременността в полза на скрининга за анеуплоидии и оценка за риска от изява на преекламсия при бременните. Това дава възможност техните стойности да могат да се оценяват и в полза на разглежданите ендокринни нарушения. Установените прагови стойности на тези показатели могат да бъдат използвани като препоръка в полза на провеждане на ранен скрининг за въглехидратни нарушения и тиреоидна дисфункция при бременните.

ИЗВОДИ

1. Изработен е **триместър-специфичен референтен** интервал за **TSH** при бременни, като установените нива се различават от използваните фиксирани граници препоръчвани от съсловните организации (ETA, Endocrine society, ATA).

2. Изследването на тиреоидните хормони при жените с гестационен диабет показва, че пациентките, изявили това нарушение, имат по-често и тиреоидна дисфункция **(82,8%),** спрямо тази при пациентки без диабет **(17,2%).**

3. По-високият **ИТМ** увеличава риска **за комбинацията GDM и тиреоидна дисфункция**, което предполага по-ранен скрининг на такива жени.

4. Жените с **GDM** по-често се нуждаят от добавяне на заместителна терапия по отношение на тиреоидна функция в хода на бременността **(35,9%),** спрямо тези без диабет **(10,2%).**

5. Изхождайки от установения триместър-специфичен референтен интервал, повишени или горно-гранични нива на TSH, както и повишени или горно-гранични нива на FT3, могат да се свързват с повишен риск за изява на GDM, а при **ТСХ над 2,39 mUI/L** и съотношение **FT3: FT4 над 0,29** препоръчваме ранен скрининг за GDM.

6. Изследването на маркерите на плацентацията показва, че жените с гестационен диабет, нуждаещи се от фармакологична терапия, имат по-ниски стойности на протеазата PAAP-A.

7. Прагова стойност на **PAPP-A** под **0,6 MoM**, може да служи като прогностичен маркер за нуждата от медикаментозно лечение на GDM .

8. Жените **с GDM**, при които има и регистрирана **тиреоидна дисфункция**, показват средно **по-високи** стойности на **PlGF**, в сравение с тези без диабет.

9. Стойности на **PlGF** над **0,8 MoM**, могат да служат като препоръка за провеждането на **ОГТТ и изследване на тиреоидна функция** още в **началото** на бременността

10. Пациентките **с GDM**, лекувани с **Метформин**, имат **по-благоприятен** ефект по отношение наддаването на тегло (антропометричните характеристики) и **по-добър** гликемичен контрол. Няма неблагоприятни краткосрочни ефекти при новородените от майки лекувани с метформин.

11. Определените **прагови** стойности на **маркерите на плацентацията** могат да служат като **ранни предиктори**, показващи необходимост от **ранен скрининг** за **въглехидратни нарушения и тиреоидна дисфункция** при жени без анамнестични данни за предразполагаши или налични рискови фактори по отношение на двете еднокринопатии.

ПРИНОСИ

I. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР

В световен мащаб

За първи път е извършена целево комплексна оценка на GDM и тиреоидните нарушения при бременни, чрез използването на плацентокини за целите на ранен скрининг.

В национален мащаб

1. За първи път е изработен моноцентров, триместър-специфичен интервал за TSH за съответната популация бременни.

2. За първи път е извършена комплексна оценка на ролята на нивата на TSH по отношение изявата на GDM.

3. Определена е прагова стойност за нивата на TCX, която да служи като отправна точка в препоръките за ранен скрининг за гестационен диабет

4. Анализирано е значението на нивото на FT3 по отношение на изявата на отклонения в нивата на кръвната захар.

5. Направена е оценка на стойността на съотношението FT3:FT4, като такава с предиктивно значение за установяване на отклонения в нивата на кръвната захар.

6. Определена е таргетна стойност на съотношението FT3:FT4, която да служи като отправна точка в препоръките за ранен скрининг за гестационен диабет.

7. За първи път е оценена предиктивната стойност на маркера на плацентацията PlGF по отношение на изявата на гестационен диабет и тиреоидна дисфункция.

8. Анализирана е връзката между тиреоидната дисфункция и GDM, и изходът от бременността.

II. ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Установява се висока честотата на тиреоидна дисфункция при пациентките с GDM (82,8%), спрямо пациентки без диабет (17,2%).
2. Стойности на плацентокина PAPP-A под 0,7 MoM могат да служат като препоръка за провеждането на ранен ОГТТ.
3. Настоящото изследване потвърждава необходимостта от провеждане на ранен (I-триместър), паралелен скрининг за GDM и тиреоидна дисфункция.

III. ПРИНОСИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Разработена е стратегия за скрининг и поведение при бременни жени по отношение на тиреоидни и въглехидратни нарушения.
2. Установени са ролята, тежестта и значението на маркери на плацентацията по отношение на ранна диагностика на най-честите ендокринни нарушения в хода на бременността.
3. Изработен е диагностичен алгоритъм за ранна диагноза GDM и тиреоидна дисфункция при бременни жени.
4. На базата на получените резултати са дадени препоръки за поведение.

Публикации свързани с дисертационния труд

1.Yanachkova V., Staynova R., Stankova T., Kamenov Z**.** Placental Growth Factor and Pregnancy-Associated Plasma Protein-A as potential early predictors of gestational diabetes. Medicina 2023, 59(2),398, **IF-2.948**

2.Yanachkova, V.; Staynova, R.; Naseva, E.; Kamenov, Z. The Role of Placental Growth Factor in the Prediction of Carbohydrate and Thyroid Disorders during Pregnancy. Medicina 2022, 58, 232, **IF-2.948**

3.Yanachkova V, Kamenov Z. The relationship between thyroid dysfunction during pregnancy and Gestational diabetes mellitus. Endocrinologia Polska 2021, vol 3 **(IF=1.569).**

4.**Yanachkova V**, Staynova R, Bochev I, Kamenov Z. The potential role of the biochemical markers of placentation PAAP-A and HCG for early gestational diabetes screening- pilot study. Gynecologia polska. 2022, vol. 93, no. 5, 405–409 **(IF=1.216)**

5.Staynova. R, **Yanachkova V**. Improving Gestational Diabetes Management through Patient Education. **Chapter**; In book: Gestational Diabetes Mellitus - New Developments. Publisher: IntechOpen, 2021

6.**Яначкова В**, Здравко Каменов. Метформин: Да или Не при лечението на Гестационния захарен диабет. Мединфо 2021, брой 1

7.**Яначкова В**, Каменов З. Диабет и бременност. GPNews, 2021, брой 8

8.**Яначкова В**., Бочев И., Щерев А. Тиреоидна дисфункция по време на бременност- определяне на триместър –специфичен референтен интервал за тиреостимулиращия хормон- моноцентрово проучване, Ендокринология, 2020, брой1

9.**Яначкова В**, Чавеева П, Щерев А. Гестационният захарен диабет като специфично състояние на бременността. Списание „ Акушерство и Гинекология, 2015, vol. 54.

Участие в научни форуми свързани с дисертационния труд

1.V. Yanachkova, R. Staynova, Z. Kamenov .The potential role of first trimester placental growth factor as a predictive biomarker for the development of gestational diabetes. 1th International DIP Symposium

on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome & Pregnancy: Innovative Approaches in Maternal Offspring Health**.** May 4-6, 2023 Thessaloniki, Greece.(poster presentation)

2.**Яначкова В**. Влияние на тиреоидната дисфункция по време на бременност върху изявата на въглехидратни нарушения при майката. Втора научна конференция „ХРОНИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ. Патогенеза, диагностика, клиника и превенция" 18-22 май,2022

3.**Yanachkova V**., Stratieva V., Chaveeva P, Staynova S, Bochev I. The potential role of the biochemical markers of placentation PAAP-A and HCG for early gestational diabetes screening- pilot study.19-th World Congress of Gynecological Endocrinology- Florence, Italy, 02-05/12/2020 (poster presentation)

4.**Yanachkova V.,** Stratieva V., Chaveeva P, Staynova S, Bochev I. Gestational diabetes mellitus- to Metformin or not to Metformin.19-th World Congress of Gynecological Endocrinology- Florence, Italy- 02-05/12/2020 (poster presentation)

5.**Yanachkova V,** Bochev I. Shterev A. Thyroid dysfunction during pregnancy-determination of a trimester-specific reference interval for Thyroid stimulating hormone. 10th Anniversary International Medical Congress of SEEMF, 5-8 September, 2019, Sofia, Bulgaria (oral presentation)

6.**Яначкова В**. Връзка между Тиреоидна дисфункция при бременни и Гестационен захарен диабет. III- ти Конгрес по Майчино-Фетална медицина, 2018 (презентация)

7.**Яначкова В**. Роля на биохимичните маркери на плацентацията PAPP-A и hCG в препоръките за ранен скрининг за Гестационен захарен диабет – II- ри Конгрес по Майчино-Фетална медицина, 2017. (презентация)