МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Университетска болница „Александровска“

Катедра по вътрешни болести

Дисертация

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“

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....стр.4

2. ВЪВЕДЕНИЕ…….....стр.6

3. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР стр.9

4. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯТ ОБЗОР……..стр.66

5. ЦЕЛ НА ПРОУЧВАНЕТО.....стр.67

6. ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО. стр.67

7. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ стр.68

8. РЕЗУЛТАТИ.....стр.72

9. ОБСЪЖДАНЕ……...стр.138

10. ИЗВОДИ.....стр.156

11. ПРЕПОРЪКИ И ПРИНОСИ.....стр.157

12. БИБЛИОГРАФСКА СПРАВКА.....стр.159

13. СПИСЪК С НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЕ ВЪВ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯТ ТРУД…….стр.182

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ЗД - захарен диабет

GDM - гестационен Захарен диабет

T4 - тироксин

T3 - трийодтиронин

TSH - тиреостимулитащ хормон

TBG - тироксин-свързващият глобулин

TT4 - тотален тироксин

TT3 - тотален трийодтиронин

FT4 - свободен тироксин

FT3 - свободен трийодтиронин

D_1, D_2, D_3- дейодинази 1,2,3

anti-TPO, MAT - антимикрозомални антитела

TAT - 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

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

VEGF - съдов ендотелен растежен фактор

PAPP-A - pregnancy-Associated Plasma Protein-A

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

IRS-1- инсулин-рецепторен субстрат -1

IGFBP - инсулиноподобен-растежен фактор свързан протеин

IGF - инсулиноподобен-растежен фактор

E2 - естрадиол

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. Щитовидните хормони играят ключова роля в обмяната на веществата, енергийната хомеостаза, регулацията на телесното тегло, следователно роля в инсулиновата чувствителност и въглехидратна обмяна. Поради това и нарушения във функцията на щитовидната жлеза, могат да бъдат свързани с промени в обмяната на въглехидратите и изява на инсулинова резистентност (ИР). При пациентите с тип 1 захарен диабет (ЗД тип 1), често бива изследвана функцията на щитовидната жлеза с оглед изключване на нарушения най-често в рамките на второ автоимунно заболяване. При пациентите със захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2), ако се изследва тиреоидна функция, то най-често това е продиктувано от свързаните с нея наддаване на тегло, ИР и отклонения в глюкозния метаболизъм.

Бременността е състояние, което може да промени начина, по който се балансират хормоналната продукция от щитовидната жлеза и глюкозната хомеостаза. При повечето бременни, съвършените механизми на адаптация на тялото, осигуряват необходимите условия (хормонални, метаболитни) за нормално протичане на бременността. При част от бременните жени обаче, тези механизми не могат да доведат до необходимото приспособяване на тиреоидеята по отношение на нейната хормонална продукция. Предвид ролята на тиреоидните хормони в регулацията на въглехидратната обмяна, това може да доведе до нарушения в глюкозната хомеостаза.

По време на бременност основна роля в хормоналния баланс играе плацентата, която може да се разглежда като голям ендокринен орган. Плацентата произвежда редица контраинсуларни продукти като: плацентарен лактоген, прогестерон, естрадиол, соматотропен хормон, кортизол, пролактин, плазма асоциран протеин (PAAP-A), човешки хорионгонадотропин (hCG), плацентарен растежен фактор (PlGF), разтворима свързана с fms тирозин киназа (s-flt-1), цитокини др. Тези продукти от една страна осигуряват нормален хормонален контрол за протичането на бременността, а от друга, някои от тях играят роля на предиктори по отношение на изява на анеуплоидиите при плода и усложнения като преекламсия, интраутеринна ретрадация на плода и др. С особено

значение са оценка на риска за усложнения в хода на бременността са PAAP-A, hCG,s-Flt-1, PlGF. Но освен предикативната им роля, свързана с изява на анеуплоидии и прееклампсия, съществуват данни за вероятна роля на тези фактори, за възникване на нарушения в тиреоидната функция и въглехидратната обмяна в хода на бременността. Когато говорим за щитовидна жлеза, ефектът и влиянието на тези фактори до голяма степен се влияе от наличието или отсъствието на антитиреоидни антитела. Както е добре известно, антитиреоидните антитела забавят адекватния отговор на тиреоидеята към стимулиращия ефект на hCG. Установено е, че повишените нива на PlGF и s-flt-1, допълнително могат да повлияват нормалния отговор на тиреоидеята в хода на бременността. Това е свързано с пряко въздействие върху тиреоидеята и респективно на намаление в нивата на свободен тироксин (FT4) и повишаване на нивата на тиреостимулиращият хормон (TSH). Намалените нива на тиреоидните хормони, в съучастие с някои от факторите на плацентацията (PlGF и PAAP-A) от своя страна могат да допринесат 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 допълнителна предпоставка за изява на въглехидратни отклонения. Нормалният метаболизъм на щитовидните хормони е съществено повлиян при пациенти със затлъстяване. Наблюдава се повишена периферна активност на дейодиназите - ензимите регулиращи превръщането на тироксин в трийодтиронин в периферните тъкани. Това променя съотношението на свободните тиреоидни хормони FT3:FT4 (трийодтиронин: тетрайодтиронин) в полза на FT3, който както е добре известно, предствлява биологично активния тиреоиден хормон. Затова и 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. 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 общоприет. 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, или са с

фамилна анамнеза за тиреоидна дисфункция. Редица жени в репродуктивна възраст имат отклонения в тиреоидната функция, без това да е свързано с определена минала анамнеза или фамилна предспозиция. Липсата на адекватни препоръки за ранно, навременно скриниране на тези жени, често е свързано с неблагоприятен изход за бременността.

По отношение на въглехидратната обмяна, се е наложил т.нар. универсален скрининг и съответните съсловни организации (ADA, FIGO, IDF, AACE), препоръчват провеждането му да се осъществява в интервала 24-28 гестационна седмица (г.с.) Това е времето на най-изразена инсулинова резистентност. Твърде често обаче, регистрирането на въглехидратни нарушения в този срок на бременността, вече бива предхождано от изява на усложнения [76-88].

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 първия триместър. Изготвянето на диагностичен алгоритъм ще даде възможност за ранна диагностика, лечение и превенция.

Литературен обзор

Тиреоидната дисфункция и гестационният захарен диабет са двете най-чести ендокринни нарушения, които могат да бъдат регистрирани в хода на бременността. Щитовидните хормони играят ключова роля в обмяната на веществата, енергийната хомеостаза, регулацията на телесното тего, следователно роля в инсулиновата чувствителност и въглехидратна обмяна. Поради това и нарушения във функцията на щитовидната жлеза, могат да бъдат свързани с промени в обмяната на въглехидратите и изява на инсулинова резистентност (ИР). При пациентите с тип 1 захарен диабет (ЗД тип 1), често бива изследвана функцията на щитовидната жлеза с оглед изключване на нарушения най-често в рамките на второ автоимунно заболяване. При пациентите със захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2), ако се изследва тиреоидна функция, то най-често това е продиктувано от свързаните с нея наддаване на тегло, ИР и отклонения в глюкозния метаболизъм.

Трябва ли да се търсят отклонения в тиреоидните показатели при пациентките с Гестационен захарен диабет?

Универсален скрининг за тиреоидна дисфункция не е приет, но поради настъпващите промени в цялостния метаболизъм на майката, свързани с тиреоидните хормони, това подлежи на обсъждане[1-9]

В хода на бременността, различните съсловни организации (СЗО, ADA, FIGO, IDF, AACE, както и Българското дружество по ендокринология) препоръчват универсален скрининг за Гестационен диабет, който се провежда в периода 24-28 гестационна седмица. Твърде често обаче, отклоненията във въглехидратната обмяна са настъпили по-рано, което към този срок на бременността вече е довело до изява на усложнения [73;76-80].

Промените в нивата на тиреоидните хормони са в основата на отклоненията в глюкозната хомеостаза, поради ефектите на тези хормони, свързани с ендогенната глюкозна продукция и инсулиновата резистентност. Добре известно е, че инсулиновата резистентност е една от основните предпоставки за изява на хипергликемия в хода на

бременността. Направени проучвания показват, че често бременните с въглехидратни нарушения имат и тиреоидна дисфункция.

Тиреоидна дисфункция при бременни

Бременността е състояние, което води до съществени промени в тиреоидната хормонална продукция, но за да се говори за тиреоидна дисфункция, първо добре трябва да се познава физиологията на тиреоидната функция при майката.

I. Физиологична адаптация на майчината тиреоидея в хода на бременността

Правилното функциониране на тиреоидната жлеза на бременната има значение за регулацията на метаболитните процеси- въглехидратна, водно-солева, калциево-фосфорна обмяна, респективно поддържане на енергийната хомеостаза. От друга страна, адекватното количество на тиреоидни хормони към фетуса, има значение за неговото нормално развитие, съзряване и нормална мозъчна функция. В първата половина на бременността, развитието на плода е зависимо изцяло от нивата на майчините тиреоидни хормони, тъй като адекватното функциониране на феталната тиреоидея започва след 8-10 гестационна седмица (г.с.). Поради това от огромно значение са финитe механизми на регулация на тиреоидната функция на бременната, служещи за обезпечаване на нуждите на майката и развиващия се плод.

Физиологията на щитовидната жлеза на майката се променя по време на бременност. Наблюдават се хиперплазия и нарастване на обема на жлезата, което обаче не се отразява на нейната структура [1-10]. По време на бременност, обемът на щитовидната жлеза може да нарастне с 10% , а в йод - дефицитните райони 20% – 40%. Продукцията на тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) се повишава с 50%, успоредно с 50% повишение на нуждата от йод.

Бременността води до общо нарастване на тиреоидната активност, поради което здравите индивиди остават в еутиреоидно състояние [7-11]. При жени с ограничен хормонален резерв или живеещи в райони на йоден дефицит, бременността може да доведе до изява на хипотиреоидизъм, а след раждането - постпартален тиреоидит, особено при пациентки с

подлежаща автоимунна тиреоидна патология, независимо от това, че са били еутиреоидни преди забременяването[1-9].

II. Фактори влияещи върху нивата на тиреоидните хормони на бременната жена

Редица фактори оказват влияние и водят до промени в нивата на тиреоидните хормони в хода на бременността. Такива са: йодните нива, плацентарните дейодинази (D3 дейодиназна активност), нивата на естрогените, промените в нивата на тироксин-свързващия глобулин, нивата на човешкия хорионгонадотропин (hCG), индексът на телесна маса на пациентката (ИТМ), тютюнопушенето. В последно време се говори за влиянието и промените, които плацентареният растежен фактор PlGF, soulable FMS-like thyrosin kinasae 1- sflt-1 (VEGFR) оказват върху майчината тиреоидея, в частност върху нейното кръвоснабдяване и съответно хормонална продукция [12-21].

В хода на бременността съществено въздействие върху функцията на майчината тиреоидея имат два главни хормона – естрогените и човешки хорионгонадотропин. Повишената синтеза на естрогени води до повишаване на нивата на т. нар. тироксин-свързващ глобулин (TBG). Серумните концентрации на този глобулин нарастват няколко дни след забременяването и достигат плато към средата на бременността. Причината за това увеличение е повишената чернодробна синтеза на TBG и на естроген-индуцираното нарастване в сиализацията, което удължава полуживота на TBG [1-13]. Неговото повишение се свързва с нарастване в нивата на тоталните тиреоидни хормони (ТТХ).

През първата половина на бременността нивата на тоталния тироксин (ТТ4) и трийодтиронин (ТТ3) са сигнификантно повишени. Нивата на серумния тироксин (Т4) нарастват рязко между 6 и 12 седмица от забременяването, след което по-плавно продължават да се повишават и към средата на бременността се стабилизират. По отношение на трийодтитонина (Т3), нарастването е по-значително. Нивата и на ТТ4 и ТТ3 достигат плато към края на 20 гестационна седмица (г.с.) и се подържат такива до раждането. Поради двадесет пъти по-големият афинитет на TBG към Т4 в сравнение с Т3, промените в нивата на Т4 следват промяната в нивата на TBG. Наблюдава се и нарастване на FT3/FT4 съотношението като индикатор за промените (особено при наличие на йоден

дефицит по време на бременността). Концентрацията на TT4 и TT3 е с 30 - 100% по-висока в сравнение с тази наблюдавана преди бременността. Освен на повишения TBG, това се дължи и на продукцията на тип III дейодиназа (D3) от плацентата. Този ензим конвертира T4 до обратен - oT3 или rT3 и T3 до дийодотирозин и има изключително висока активност по време на бременност. Всички тези промени водят до намаляване на концентрацията на FT4 [1-13].

Плацентата има дейодиназна активност. Дейодиназите са ензимите, катализиращи дейодинацията на тиреоидните хормони в човешките тъкани. Три са основните ензими с катализираща активност :

- тип 1 дейодиназа (D1) – отговоря за продукцията на най-голяма част от циркулиращия T3

- тип 2 дейодиназа (D2)- нейни субстрати са T4 и rT3. Експресира се в хипофиза, кафява мастна тъкан, мозък, плацента. Активността ѝ се повишава, когато концентрацията на T4 намалява. Тип 2 дейодиназа вероятно участва в хомеостатичния механизъм за поддържане на T3 продукцията от плацентата, когато майчините T4 концернтрации са намалени.

- тип 3 дейодиназа (D3) – отговорна за конверсията на T4 в rT3 и T3 в T2. Намира се в голямо количество в плацентата и има изключително висока активност по време на феталния живот. Това обяснява намалените нива на T3 и повишените rT3 концентрации като характеристика на феталния тиреоиден хормонален метаболизъм [1-13].

Съществен фактор, повлияващ функцията на майчината тиреоидея е повишеният бъбречен клирънс за йод. По време на бременност реналният йоден клирънс се повишава поради повишената гломерулна филтрация. Бъбречната хиперфилтрация и повишен клирънс започват в ранните седмици на бременността и персистират до раждането. Йодната загуба води до намаляване на циркулиращите нива на неорганичен йод и индуцира компенсаторно повишение на тиреоидния йоден клирънс, който достига 60 мл/мин. Това се съпровожда от абсолютно повишение на йодния приток към жлезата, следователно тиреоидната активност се повишава по време на бременност.

Механизъм, свързан с намаляване на йодните нива в хода на бременността е и самата фето-плацентарната единица. В средата на бременността, феталната тиреоидея започва да

произвежда тиреоидни хормони, за което ѝ е необходим йод. По такъв начин развиващият се фетус се обезпечава допълнително. Йодният дефицит нарушава нормалната хормоносинтеза. Поради това съществуващ йоден дефицит в първите месеци на бременността се задълбочава към края. При небременни жени, адекватният йоден прием се равнява на 100-150 мкг/дневно. Свързаните с бременността нужди и промени водят до повишена необходимост от йод, поради което препоръките на Световната здравбна организация (СЗО) за йоден прием при бременни са 200 мкг/дневно[1-13].

България е от малкото Европейски страни обявени за йод-достатъчни, благодарение на суплементацията на солта с йод. През 2018 г. се навършиха 60 години от стартирането на йодната профилактика в България [2].

Плацентата продуцира голямо количество хорионни продукти с тиреоидстимулираща активност, като с особена важност е hCG. Човешкият хорионгонадотропин показва 87% хомоложност с молекулата на TSH, което му дава възможност да изпълнява ролята на агонист на тиреотропина, чрез припокриване на естествената му функция. Човешкият хорионгонадотропин играе ролята на слаб агонист на TSH и съответно се наблюдава – повишена продукция на цикличен аденозин монофосфат (cAMP), повишен йоден транспорт и растеж на тиреоцитите.

За първи път през 1976 г. е изказано предположение, че TSH – супресията по време на бременност се свързва с вътрешна TSH – подобна активност на hCG. Човешкият хорионгонадотропин се отнася към семейството на гликопротеините и се състои от една обща субединица - алфа и една нековалентно свързана, хормон-специфична бета субединица. Последната се състои от полипептидни вериги (ППВ) от 92 аминокиселинни остатъци (АК-остатъци), съдържащи две N-свързани олигозахаридни странични вериги. Алфа субединица се състои от 145 остатъка с две N-свързани и 4-О свързани олигозахаридни странични вериги. Активната, бета субединица на TSH е съставена от 112 АК остатъка и един N-свързан олигозахарид. Субединиците на двете молекули съдържат 12 полу-цистеинови остатъка. И при TSH, и при hCG има наличие на цистеинова възлова структура и три дисулфидни моста. Тази структура е есенциална за свързване с тиреоидния рецептор. Човешкият хорионгонадотропин притежава вътрешна тиреостимулираща активност и вероятно директна, стимулираща тиреоидния растеж

активност. По време на една нормално протичаща бременност, директният стимулиращ ефект на hCG върху тиреоцитите, предизвиква малки и транзиторни покачвания на FT4, обикновено до към края на 1-ви триместър, което води до частична TSH супресия [20-23].

Човешкият хорионгонадотропин сам по себе си може да промени тиреоидната функция и високите му циркулиращи нива в първия триместър на бременността, могат да доведат до намаление в нивата на TSH. От друга страна за адекватният отговор на тиреоидеята към ефекта на hCG има значение отсъствието на тиреоиден автоимунитет, липса на антимирозомални (anti-TPO) и антитиреоглобулиновиантитела (TAT). Наличието на автоимунно тиреоидно заболяване намалява отговора на щитовидната жлеза по отношение на необходимото и очаквано от физиологична гледна точка повишаване в нивото на FT4. [10, 13, 20, 23-27]

III. Фетална адаптация

Синтезата на тиреоидни хормони във фетуса е активна след 18-20 г.с., поради което преди този период циркулиращите нива на FT3 и FT4 в плода зависят от нивата на майчините тиреодини хормони. Промените във функцията на майчината тиреоидея, могат да нарушат фината регулация, постигаща физиологични нива на свободни тиреоидни хормони към плода. Това може да доведе до нарушения във феталния растеж и развитие [28-30].

Повишените нива на hCG водят до намаляване на активността на хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос, но с това се подобрява доставянето на тиреоидни хормони към фетуса в първи триместър [4-5,13,28-30]. В този период от бременността, концентрациите на свободен тироксин във фетуса, представляват 1/3 от тези при майката. Това е резултат от намалената концентрация на TBG във феталната циркулация, което води до постигане на такива нива на FT4 в развиващия се плод, достатъчни за осъществяване на биологичните ефекти на тиреоидните хормони в ембрионалните тъкани. Във втория триместър, нивата на FT4 във фетуса, представляват около половината от концентрациите на FT4 в майчниата циркулация. [4-5,13,28-34].

Нивата на тиреоидните хормони към плода се регулират от плацентата. Нейната роля за доставяне на T4 към фетуса е изключително важна. Плацентата директно модулира концентрацията на тиреоидните хормони във фетуса чрез повлияване на транспортните

системи за тиреоидни хормони, намиращи се в нея и чрез метаболизма на тиреоидните хормони посредством плацентарните дейодинази [28-34].

Транспортерите на тиреоидни хормони (ТНТ) са локализирани в апикалната и базолатералната мембрана на цитотрофобласта, синцитиотрофобласта и микроваскуларните ендотелни клетки. Съществуват няколко ТНТ, включващи монокарбоксилатни транспортери (MCT), от които основни са MCT8 и MCT10; алфа-аминокиселинни транспортери (LAT) и organic anion transporter polypeptides system (OATP3), който е с по-малка селективност по отношение на Т4 [28-34].

Дейодиназите D2 и D3 са основните фактори, контролиращи трансплацентарния транспорт на Т4 към фетуса. Експресията на D2 и D3 се определя от нивата на Т3. Плацентата контролира нивата и съотношението на FT3/FT4 във фето-плацентарната циркулация, като по такъв начин регулира адекватното преминаване на тиреоидни хормони към фетуса [28-34].

При нормални условия FT4 се улавя от ТНТ на синцитиотрофобласта, където се метаболизира от D2 и D3 и се конвертира до Т3 и rT3. След това, с помощта на транспортни протеини, тиреоидните хормони се освобождават на базолатералната мембрана на синцитиотрофобласта в интервилозните пространства, откъдето се захващат от ендотелните клетки отново с участието на транспортери. В тези клетки хормоните претърпяват метаболизъм чрез дейодиназната система D2 и D3. По такъв начин в крайна сметка тиреоидните хормони на майката достигат до плода. Плацентата се явява активен пропускателен пункт, благодарение, на който до плода достига точно необходимото количество тиреоидни хормони. [5, 28-34]

Плацентата е непропусклива за молекулата на TSH. През нея преминават свободните тиреоидни хормони, а също и рекомбинантните синтетични хормони използвани при заместително лечение в хода на субклиничен и клиничен хипотиреоидизъм. Освен това трябва да се има предвид, че плацентата е пропусклива за стимулиращите тиреоидеята антитела (TSH-R-Ab). При болестта на Базедов, преминаващите антитела могат да стимулират развиващата се тиреоидея на фетуса и да повлияят нейната функция, респективно развитието на плода. Използваните при лечение на това заболяване тиреостатични медикаменти също преминават плацентарната бариера и могат да потиснат

функцията на феталната щитовидна жлеза. Приеманият допълнително йод, независимо че е есенциален за работата на щитовидната жлеза, също преминава плацентата. При определени условия и в излишни количества, йодът може да блокира или перпетуализира йодната помпа във феталната тиреоидея, откъдето отново да се стигне до негативни промени в развитието на плода [13; 26; 35-36].

IV. Роля на плацентарните ангиогенни фактори по отношение на тиреоидната функция

Плацентарен растежен фактор

За промяна в тиреоидната физиология по време на бременност допринася и повишаването на ангиогенни фактори произведени от плацентата, каквито са плацентарният растежен фактор (PlGF) и разтворимата серумна тирозин-киназа (sflt-1). Ангиогенният PlGF и антиангиогенната sflt-1 се произвеждат от трофобласта и имат отношение към феталното развитие и протичането на бременността.

PlGF е проангиогенен фактор, който е в 53% хомоложен със съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF). Разтворимата серумна тирозин-киназа е антагонист на VEGF и съответно на сигнализирането на PlGF. И двата показателя стимулират локална плацентарна ангиогенеза от майчината страна на плацентата, достигат майчината циркулация, но могат и да преминават в майчиното кръвообращение и от феталната страна на плацентата [13-20].

Плацентарният растежен фактор, принадлежи към семейството на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF). Експресира се предимно в плацентата, но ниски нива се регистрират и в други тъкани- щитовидна жлеза, сърце, белите дробове, черен дроб, скелетни мускули и костен мозък. Генът за PlGF разположен върху хромозома 14q14 и кодира 4 изоформи на PlGF. Протеинът се секретира като гликозилиран хомодимер, като PlGF-1 и -3 са дифузионни изоформи, а PlGF-2 и PlGF-4 имат домейни, свързващи хепарин. Най-разпространените форми PlGF са 1 и 2. Наличието на хепарин-свързващ домейн предполага, че PlGF-2 и -4 остават свързани с клетъчната мембрана и действат по

автокринен начин, докато дифузионните форми на PlGF вероятно осъществяват ефекта по по паракринен начин [13-20].

Плацентарният растежен фактор е проангиогенен, тъй като засилва активността на VEGF чрез конкурентно свързване с рецептора VEGFR-1, което позволява VEGF да се свърже след това към VEGFR-2, който има по-силна активност. Освен това, PlGF също упражнява своя ефект и чрез други механизми, като интермолекулно транс-фосфорилиране на VEGFR-2, след активиране на VEGFR-1, което усилва отговора на VEGFR-2 към VEGF свързването. PlGF образува хетеродимер с VEGF, който може да има про- или антиангиогенни ефекти [13-20].

Ангиогенезата е процес, който се регулира от сложно взаимодействие на множество фактори, включително на тези от семейството на VEGF. Новите кръвоносни съдове се образуват чрез ремоделиране на съществуваща васкуларна мрежа с поява на нови разклонения, последвано от ангиогенеза без разклоняване - удължаване и разширяване. При зрелите индивиди, ангиогенезата се проявява предимно в ендометриума по време на менструалния цикъл, при зарастване на рани и като адаптивен процес в миокарда и скелетните мускули. Основната роля на PlGF в тъкани, различни от плацентата, е ангиогенезата в отговор на патологична исхемия или нараняване. В туморните клетки, експресията на PlGF поддържа туморната васкуларизация. При повечето видове неоплазми има положителна връзка между тежестта на процеса и експресията на PlGF, и с обратна връзка между PlGF и възстановяването[13-20].

Не е добре изяснена ролята му в репродукцията. Приема се, че докато PlGF може да не е от съществено значение за репродукцията, все пак той може да окаже важно влияние върху бременността и съдовото развитие.

Нивата на циркулиращия PlGF са подчертано повишени при бременност, като източникът е плацентата. В човешката плацента, експресията на PlGF е различна, в различни етапи от нейното развитие. Това се изразява с променена ангиогенеза на фето-плацентарното кръвообращение и променено съзряване на маточно-плацентарната циркулация, съвпадаща с повишена експресия на PlGF в по-късните срокове на бременността. Следователно развитието на плацентарната циркулация е повлияно от PlGF, а функцията

му в плацентата вероятно е в стимулирането на развитието и съзряването на плацентарната съдова система[13-20].

Плацентарната експресия на PlGF преобладава след втория триместър, когато маточно-плацентарното кръвообращение напредва, като миометриалните спирални артерии се прекрояват във „втора вълна“ на инвазия, започваща 16–18 г.с. PlGF увеличава пролиферацията на трофобластните клетки, а също така намалява тяхната апоптоза.

При една неусложнена бременност, концентрациите на PlGF в първия триместър са ниски, като се увеличават от 11 - 12 г.с, с пик в 30 седмица, след което се наблюдава плавно намаляване в нивата му. Това е в контраст с нивата на антагониста sflt-1, който се увеличава към края на бременността. Това нормално разминаване на нивата на ангиогенните фактори се получава, тъй като бионаличността на PlGF намалява чрез свързването към sflt-1. Нормалните концентрации на PlGF зависят от гестационната възраст, като долната граница на нормата (определена като 5-ти персентил) варира от пик 141 pg/ml − към 30 г.с. до 23 pg/ml към момента на раждането [13-20; 37].

Плацентарният растежен фактор е един от основните предиктори по отношение изявата на усложнение, каквото е преелампсията. При преeклампсия концентрациите на PlGF са сравнително по-ниски през цялата бременност[37].

Съществуват доказателства, че тези фактори могат да оказват въздействие върху адекватното развитие на щитовидната жлеза. Проучвания направени при животни показват, че sflt-1може да намали с около 68 % васкуларизацията на тиреоидеята, което да доведе до нарушения върху формирането на ендотелната фенестрация, респективно да се стигне до намаляване на нивата на FT4 и до повишаване на нивата на TCX. Установено е, че повишеният майчин sflt-1 се свързва с повишено ниво на TSH. 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 и sflt-1 могат да осъществяват директен ефект върху тиреоидеята [13-20;37].

Промените върху васкуларизацията на жлезата и нейната перфузия могат да доведат до нарушен отговор на тиреоидеята към hCG.

Повишените нива на PIGF могат да се свържат с по-ниски нива на FT4, а отттам и приблизително два пъти по-висока вероятност за изява на хипотироксинемия. Повишени нива на sfIt- 1 се свързват с повишаване в нивата на TSH и намалени нива на FT4. Високите нива на sflt – 1 – 2,4 пъти по-висок риск за изява на субклиничен хипотиреоидизъм и 3,1 пъти за изява на хипотироксинемия. Ефектите са по-изразени при антитяло (анти-TPO) позитивните жени. Ранните нива на тези фактори могат да бъдат свързани с риска от майчина тиреоидна дисфункция. [13-14-20]

При по-голямата част от бременните жени всички тези описани механизми са балансирани, като така се наблюдава адекватна адаптация и компенсация на щитовидната функция. При част от пациентките, тези адаптационни механизми са недостатъчни, което води до отклонения в нивата на тиреоидните хормони, т.е. тиреоидна дисфункция.

V. Скрининг за тиреоидна дисфункция в хода на бременност.

Универсиален скрининг за щитовидна дисфункция не се провежда, но е уместно активно да се търси такава, поради потенциалните усложнения за бременността. В последните години все повече се препоръчват тиреоидни хормонални тестове в ранна бременност, с цел избягване на усложненията - майчини и фетални, както и за нормалното нервно-психично развитие на детето [2-8].

Кои бременни подлежат на скрининг за щитовидна дисфункция :

1) Анамнеза за тиреоидна дисфункция или оперативна тиреоидна интервенция.

2) Фамилна анамнеза за щитовидно заболяване.

3) Гуша.

4) Наличие на положителни антитела

5) Симптоми или клинични белези за хипотиреоидизъм.

6) Захарен диабет тип 1.

7) Анамнеза за спонтанни аборти или мъртвораждания.

8) Други автоимунни заболявания - витилиго, болест на Адисон, хипопаратиреоидизъм, атрофичен гастрит, пернициозна анемия, системен лупус, с -м на Сьогрен.

9) Инфертилитет - 2% от жените подлагащи се на лечение за инфертилитет са хипотиреоидни.

10) Лъчелечение в шийната област.

11) Затлъстяване и ИТМ 40kg/m2 (повишена честота на хипотиреоидизъм).

12) Възраст над 30 г. (процентът на хипотиреоидизма се повишава с напредване на възрастта)

13) Употреба на Амиодарон, литий, йод-контрастни вещества.

14) Йод-дефицитни райони[2-8].

Отделните ендокринни общности имат различия по отношение скрининга за тиреоидна дисфункция при бременни - AACE (American Association of Clinical Enocrinologist), ATA, Endocrine society, American college of Obstetricians and Gynecologist (ACOG). Ако първите три препоръчват скрининг, включващ изследване на ТСХ и ФТ4 и преди забременяване и/или веднага след концепция, то ACOG не подкрепя скрининга при асимптомни пациентки [4, 8,9,11, 38] (таб. 1)

Таблица 1. Сравняване на препоръките за изследване на TSH при бременни заложени от различни утвърдени съсловни организаии.

Организация	**ТСХ-скрининг**	**Прицелни нива на ТСХ в хода на лечението**	**Лечение на субклиничен хипотиреоидизъм**
ATA	Рутинно	0,1-4,0mIU/l –I триместър; 0,2-3,0 mIU/l-II триместър; 0,3-3,5 mIU/l-III триместър	Препоръчва
ACOG	При случай		Не препоръчва
Endocrine Society	Рутинно	0.2-2,5mIU/l в първи и 0.3-3 mIU/l във втори и трети триместър	Препоръчва
AACE	Рутинно	0,3-3,0	Препоръчва
BTA	При случай	0,4-2,0	Препоръчва

American Thyroid Association (ATA), American college of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), AACE (American Association of Clinical Enocrinologist), British Thyroid Association (BTA)

Диагнозата на тиреоидната дисфункция се поставя на базата на съответна клинична, лабораторна и инструметална констелация. Основни са лабораторните методи- изследване на TSH; FT4, FT3, като и съответни антитела- антитиреоглобулинови (TAT), антимикрозомални (анти-TPO) и антителата стимулиращи тиреоидния рецептор (TSH-R-Ab), поради значителна честота на субклиничните форми на тиреоидните заболявания.

Бременността е свързана с наличието на интерфериращи фактори, които освен, че са различни като нива при отделните бременни, могат да засегнат и измерването на хормоналните нива. Поради свързаните с бременността промени в тиреоидната физиология, са създадени и т.нар. триместър специфични норми за TSH. В съображение влизат препоръките на ETA[7], заимствани и от Българското дружество по ендокринология, според които при липса на триместър специфични норми за съответната популация се използват, както следва фиксирани такива- първи триместър: 0,1 – 2,5 mIU/L; втори триместър: 0,2 – 3,0 mIU/L; трети триместър: 0,3 – 3,0 mIU/L. Приложими са и препоръките на ATA [3], модифицирани 2017 година, според които референтните граници за TCX по време на бременност са както следва- първи триместър- 0,1-4,0 mlU/L (анти-TPO-негативни пациентки); втори триместър- 0,3-3,0 mIU/L; трети триместър 0.3-3.0 mIU/L Често обаче, следването на фиксирани граници за нива на TCX по време на бременност, води до поставяне на неадекватна диагноза и лечение, което не се налага, и от своя страна също може да доведе до усложнения.[2;3;6;7, 38].

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. Съществуват големи разлики в референтните интервали при различните популации и от различните центрове. Затруднението идва от влиянието на различни фактори, които имат значение за определянето на тези граници. Такива са:

1. Гестационната възраст (ефект на човешкият хорионгонадотропин). Рязкото повишаване на hCG в началото на бременността води до повишаване на FT4 и намаляване на TSH.

2. Възраст на майката. Етнос.
3. Наличието на антитела (жени с положителни антитела имат по-високи нива на TCX
4. Йодна достатъчност – йодът е есенциален субстрат за синтеза на тиреоидните хормони. Дефицитът на йод при майката, може да доведе до изява на хипотиреоидизъм и кретенизъм при децата. От друга страна повишеният йоден прием може също да доведе до нарушение в тиреоидната функция.

5. Паритет – паритета се свързва с повишаване на риска за изява на автоимунно тиреоидно заболяване. Хипотезата за това идва от феталния микрохимеризъм. В хода на бременността фетални клетки преминават в майчината циркулация, пресистират след раждането и тригерират изявата на автоимунно тиреоидно заболяване.

6. Многоплодна бременност – наблядава се значимо по-високо ниво на hCG, което води до повишен отговор на тиреоидеята, респективно по-високи нива на FT4.

7. Времето на вземане на пробата (циркадни вариации в нивата на хормоните, а също и вариации в различните триместри)

8. Индекс на телесната маса – сигнификантен ефект върху нивата на TSH и FT4. Високият индекс на телесна маса се свързва с повишени нива на TSH, намалени на FT4 , повишен FT3 и повишено съотношение FT3:FT4. Финландско проучване сочи, че горната граница на TSH за жени с ИТМ между 20-25 е 2,86 mIU/l, а за тези с ИТМ над 30, тази граница е 3,5 mIU/l. В проучване на Mannisto et al.[41] нивата на FT4 намаляват от 12,3 pmol/l, при жени с нормален ИТМ, до 11,6 pmol/l при жени с ИТМ над 30. Затлъстяването се свързва с повишаване на маркерите на възпаление, което води до променен отговор на TSH към TRH (тиреотропин рилизинг хормон); променя се дейодиназната активност, а освен това се повишава и автоимунитета. Поради това и АТА препоръчва скриниране за тиреоидна дисфункция при пациенти с морбидно затлъстяване (ИТМ над 40 кг/см2).
9. Тютюнопушене – никотинът променя дейодиназната активност, променя отговора на тиреоидеята към нивата на hCG [38-43]

Поради това повечето центрове използват общоприетите и валидирани интервали, създадени на базата на 6 кохорти [44] .

В съответствие с данните на Международната федерация по Клинична биохимия, международните препоръки за тиреоидна диагностика и терапия сочат, референтният интервал да бъде между 2,5 и 97,5 персентил на съответната популация с нормален йоден прием и без данни за автоимунни тиреоидни заболявания. Някои автори предлагат стойностите на TSH и FT4 да се експресират като multiple of the median (MoM), което става на базата на калкулиране, чрез разделяне на всяка индивидуална стойност на средната за популацията стойност. Полученият резултат е стойност, стандартизирана за средна за анализа. Тези стойности са независими от свързани с измерването променливи.[45-47].

Минималният брой пациенти, необходими за разработване на референтен интервал е 120, но за адекватно определяне на такъв (между 2,5-ия и 97,5 персентил) е около 400 души [45-47 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. 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, нивата на TSH са над общоприетият cut-off от 2,5 mIU/l [45-59]. В допълнение, нивата на TSH, при които започват да се наблюдават и промени в посока намаление на FT4 е между 4-5 mIU/l. Поради това и АТА промениха 2017 год. препоръките си и горната референтна граница за TSH, за жени без автоимунна тиреоидна патология е 4 mIU/l. При пациентките с тиреоиден автоимунитет, обаче референтният интервал на TSH продължава да бъде 0,3-2,5 mIU/l [3].

Определянето на нива на FT4 в хода на бременността е предизвикателство. Поради намаляване на нивата на албумина и повишаване на тези на TBG. За изследване на нивата му са необходими специфични анализи и методи, които избягват интерфериращите фактори и също изработване на триместър – специфични референтни интервали [45-59].

VI. Честота на тиреоидната дисфункция по време на бременност

При използване на популационни норми за TSH при бременните, честотата на тиреоидна дисфункция не се отличава от тази сред общото население. Когато се прилагат триместър-

специфичните норми за нивата на TSH, обаче - субклиничен хипотиреоидизъм се наблюдава при 4,8-18 % от всички бременни, а изявен хипотиреоидизъм -0,2 – 1,0%. Най-честа причина за хипотиреоидизъм е автоимунният тиреоидит на Хашимото (честотата на антитяло-позитивни бременни 5-15%). Автоимунен тиреодит се наблюдава при 55% от жените със субклиничен хипотиреоидизъм и над 80% от жените с клиничен хипотиреоидизъм. Приблизително 18 % от жените с нормална тиреоидна функция могат да имат положителни титри на антитела, анти-TPO и TAT. Около 16 % от антитяло позитивните, но еутиреоидни в първи триместър бременни, имат TSH>4,0 mIU/l в трети триместър, а около 0,4 % от бременните имат серумна концентрация на TSH>10 mIU/l между 15-18 г.с. Честота на хипертиреоидизма по време на бременност е 0,2-2% / заедно с Транзиторната гестационна тиреотоксикоза (ТГТ), която засяга 3-4% от бременните/. Най-висок е делът на бременните с Болест на Грейвс – 85 – 90 %. Специфични състояния на бременността изменят нормалните параметри на функционалните тиреоидни тестове в посока тиреотоксикоза- гестационна транзиторна тиреотоксикоза [3-8, 38-40]. Това е състояние, диагностицирано за първи път по време на бременност, без данни за наличие на автоимунно тиреоидно заболяване, липса или наличие на умерена клинична симптоматика, което отзвучава спонтанно в началото на втори триместър на бременността [3-8, 38-40]. Първото клинично описание на връзката между hCG и хипертиреоидизма е направено 1978 от Brun и Christopherson. Те първи описват, че състоянията хиперемезис гравидарум и мола хидатиформа са свързани с рязка промяна във функционалните тиреоидни тестове и предполагат, че това се дължи на силно повишения hCG. Съществуват различни наименования на състоянието. През 1992 г. Goodwin [60] и сътр. използват термина Транзиторна токсикоза при хиперемезис, а през 1993г. Kimura и сътр. - Гестационна тиреотоксикоза [61]. Независимо от начина, по който е описан този синдром, проявите са: променени нива на тиреоидните хормони, липса на данни за имунологична активност и много често повръщане. Няколко са състоянията в началото на бременността, които могат да протекат с описаните промени в лабораторните показатели: гадене, повръщане, хиперемезис гравидарум, близначна или многоплодна бременност, мутации в TSH-рецепторния ген, хиперплацентоза, хиперреакцио лутеиналис, мола хидатиформа, хориокарцином. При всички тези състояния се предполага повишена стимулация на TSH-рецептора в резултат на повишените нива на hCG, благодарение на неговата хомоложност

с TSH, следователно и тиреостимулираща активност [3-8, 38-40]. Синдромът на транзиторна гестационна тиреотоксикоза представлява многократно повишено физиологично стимулиране на щитовидната жлеза, проявяващо се в първи триместър на бременността. Гестационната тиреотоксикоза се наблюдава при нива на hCG над 75000 - 100000 UI/L и се свързва с по-голяма амплитуда и пик в неговите нива. На клетъчно ниво hCG води до повишено интрацелуларно освобождаване на cAMP в тиреоидеята, с последваща дегранулация и секреция на тироксин. Гестационната транзиторна тиреотоксикоза се характеризира с повишени нива на FT4 и FT3, понижени нива на TSH, изява на клинични симптоми на хипертиреоидизъм. Обикновено е налице минимално увеличение на щитовидната жлеза и отсъствие на тиреоидни автоантитела.Състоянието се различава от болестта на Грейвс по отсъствието на TSH-R-Ab. Не е задължително да има клинична изява. При половината от жените са налице тахикардия, слабост, загуба на тегло, т.е. прояви, характерни за класическа тиреотоксикоза. Гестационната тиреотоксикоза е винаги транзиторна - повишените нива на FT4 се връщат към изходното нормално ниво, паралелно с намаляване на hCG. Серумното ниво на TSH често остава частично (или напълно) супресирано за няколко седмици след нормализиране на FT4, т.е. почти до средата на бременността. Гестационна тиреотоксикоза може да се изяви и при жени със съществуващо преди това автоимунно тиреоидно заболяване и дори при жени с генетична резистентност към тиреоидните хормони. В тези случаи може да се стигне до по-тежко клинично представяне на тиреотоксикозата. Съществува обратна връзка между серумните нива на hCG и TSH като всъщност серумният TSH показва огледален образ с пика на hCG [3-8, 38-40].

С особено внимание трябва да се анализира и състоянието познато като Изолирана майчина хипотироксинемия (ИМХ). Характеризира се с нормално ниво на TSH при ниски нива на FT4. По-често се наблюдава от субклиничния хипотиреоидизъм, клиничния хипотиреоидизъм и/или автоинунния тиреоидит. Нивото на FT4 в 12 г.с. е силен предиктор за менталното развитие на плода, поради което се препоръчва изследване на FT4 в първи триместър [32-33;44].

В последните две десетилетия се натрупаха доказателства за негативните последствия от субклиничния хипотиреоидизъм, изолираната майчина хипотироксинемия и тиреидния автоимунитет върху изхода на бременността и феталното развитие [3;11-13;34].

VII. Усложнения свързани с тиреоидната дисфункция

Тиреоидната дисфункция в хода на бременността може да се свърже с възникване на редица усножнения както при майката, така и при плода. Такива са - микроцитна анемия, сърдечна дисфункция, спонтанен аборт, преждевременно раждане, интраутеринна ретардация на плода, гестационна хипертония и прееклампсия, постпартални кръвоизливи, ниско тегло на новороденото, вродени аномалии, мъртво раждане, забавено развитие, смутено неврологично развитие (мозъчна матурация и коефициент на интелигентност); преходен конгенитален хипотиреоидизъм (дължи се на блокиращи тиреоидеята антитела). Изолираната майчина хипотироксинемия може да доведе преждевременно раждане; abrubtio placentae, когнитивни нарушения. Субклиничният хипотиреоидизъм и изолираната майчина хипотироксинемия, както и хипертиреоидизмът, могат да се свържат с повишен риск за изява за Гестационен захарен диабет [32-33;62-66]

Още 1888 год. The Clinical Society of London прилага доклад, в който се изтъква положителният ефект на нормалната тиреоидна функция върху развитието на феталния мозък. Тиреоидните хормони упражняват важни ефекти върху крайните стадии на мозъчната диференциация, включително синаптогенезата, растежа на дендритите и аксоните, миелинизацията и неврогенната миграция. Рецептори за щитовидни хормони са широко разпространени във феталния мозък. Феталното мозъчно развитие зависи от доставянето на тиреоидни хормони до феталните неврони. Затова е необходимо да има достатъчно ниво на тиреоидни хормони при майката, транспортът на тези хормони през плацентата, конверсията на Т4 в Т3 във фетуса (т.е. активността на ензима D2), транспортните протеини. Концентрациите на Т3 във феталния мозък достигат до 34% от стойностите при възрастни. [32-33;62-66]. Нивата на FT4 при майката към 12 г.с. на бременността са силен предиктор за менталното развитие на плода. Установено, че при бременни, при които в края на първи триместър нивата на FT4 са равни или по-ниски от 10-ти персентил за референтния интервал, честотата на нарушения в невропсихическото развитие на децата е по-голяма, независимо от това дали нивата на TSH са нормални или

отсъстват анти-ТРО. В средата на бременността, нивата на тиреоидните хормони не колерират вече в такава степен с развитието. Но това не означава, че в този период, протективният ефект на майчините тиреоидни хормони е загубен, или че фетусът не се нуждае вече от щитовидни хормони [62-66].

Поради това субклиничният хипотиреоидизъм при майката се свързва с нарушения в невро-поведенческото развитие на детето. В проучвания се доказва, че ИМХ се свързва с 1,8 пъти по-висок риск за изява на говорни проблеми при децата. Наблюдават се по-често проблеми с невербалното развитие. С намаляване на нивата на FT4 под 10-ти персентил, което е характерно за ИМХ, се приема и че с 1,5-1,8 пъти намалява и коефициентът на интелигентност на децата. Изолираната майчина хипотиреоксинемия води до сериозни нарушения в неврокогнитивното развитие, а също се свързва и с 2,6 пъти по-висок риск за изява на атутизъм сред децата на тези жени. Приблизително 1,7 пъти е по-висок рискът от изява на шизофрения след 19 годишна възраст на деца, родени от майки с ИМХ[11-13;32-33;34].

От друга страна, високите нива на FT4 също могат да се свързват с намален коефициент на интелигентност (1,4-3,7 пъти по-нисък), намаляване на сивото мозъчно вещество и намален кортикален обем [32-33-44].

Лечение на тиреоидната дисфункция

Лечението на тиреоидната дисфункция в хода на бременността е сериозно предизвикателство. От една страна това се дължи на непрекъснато променящите се нива на тиреоидните хормони, свързани със състоянието. От друга е необходима внимателна преценка с оглед благоприятния изход на бременността и ограничаване възникването на усложнения за майката и плода. Отговорна задача е, да се класифицират внимателно жените с такива нарушения в тиреоидната функция и еутиреоидни пациентки, което по време на бременност се прави не въз основа на популационните норми за нива на ТСХ, а на базата на утвърдените триместър-специфични референтни интервали. Предизвикателство за иницииране на терапия са субклиничната форма на хипотиреоидизма, както и провеждането на лечение при изолираната майчина хипотироксинемия. Въпреки че редица направени проучвания показват данни, за неблагоприятните ефекти на субклиничния хипотиреоидизъм и изолираната майчина хипотироксинемия върху

протичането на бременността и развитието на плода, има ограничени доказателства за ползата от заместителната терапия с тиреоидни хормони при тези състояния. Съществуват различни становища за това, при какви стойности на TSH да се включи терапия с тироксин или да се промени дозата на вече приемания медикамент. Голямо значение се отдава на анти-тиреоидните антитела. При антитяло-позитивните бременни жени се препоръчва добавяне на терапия с тироксин при нива на TSH >2,5 mU/L. Терапия при антитяло-негативните пациентки с нива на TSH между 2,5 и 4 mU/L се започва обикновено при наличие на рискови фактори и по усмотрение на лекуващия лекар. Пациентките с клиничен хипотиреоидизъм задължително се лекуват, като терапия се стартира веднага, без титриране на дозата с оглед максимално бърза компенсация. Уместно е бременните да проследяват тиреоидни хормони на интервал 4-6 седмици поне до средата на бременността. Трябва да се има впредвид, че в хода на бременността, нуждите от тиреоидни хормони значително се повишават, което може да доведе до увеличение на изходната доза тироксин с 25 до 80 %. След раждането пациентките с хипотиреоидизъм възстановяват дозата на тироксин отпреди бременността. При пациентките със субклиничен хипотиреоидизъм, обикновено терапията се преустановява при контрол на показателите шест седмици след раждането. Приблизително 39% от пациентките със субклиничен хипотиреоидизъм, регистриран в хода на бременността, остават с такъв и след раждането, като рискът е по-висок при антитяло позитивните жени. Лечението на пациентките с повишена тиреоидна функция първо изисква добра диференциална диагноза на състоянието Гестационна тиреотоксикоза и съответно субклиничният или изявен хипертиреоидизъм. Гестационната тиреотоксикоза най-често отзвучава спонтанно с напредване на бремеността и стабилизиране на нивата на hGT и не налага провеждане на тиреостатична терапия. Редки са случаите, при които с оглед овладяване на субективната симптоматика се добавят малки дози бета-блокери. Средства на избор при лечение на изявен хипертиреоидизъм са тиреостатиците, като според препоръките на ATA 2017 – в I триместър на бременността терапията се стартира с медикамент от групата на пропилтиоурацила, а от втори триместър до края на бременността - група на метилмеркаптоимидазола. Цел на лечението е поддържане на нивата на FT4 към горната граница на нормата. В тези случаи TCX не е маркер на първи избор за оценка на терапевтичният подход [1-8;67-71].

Въглехидратни нарушения и бременност

Захарният диабет (ЗД) е метаболитно заболяване, характеризиращо се с нарушение в инсулиновата секреция, нарушение в инсулиновото действие или и двете взети заедно. Глобалното му разпространение и все по-голямата заболеваемост (най-вече свързана със затлъстяването на населението), усложненията, до които води, го определят като социално-значимо заболяване. В световен мащаб има над 366 милиона души със захарен диабет, като се очаква към 2030 година, броят им да бъде над 500 милиона. Около 90% от пациентите са със захарен диабет тип 2. Заболяването е разпространено както във високоразвитите, така и в развиващите се страни и е водеща причина за смъртност в развитите страни. Според направени епидемиологични проучвания 9,6 % от населението > 20 годишна възраст в България е със захарен диабет, като около 73,9 % са с диагностицирано заболяване, а 26,1 % от тях са недиагностицирани. В България около 3,7% от населението е с предиабет (Нарушен въглехидратен толеранс или Нарушена гликемия на гладно). Тези състояния могат да прогресират до захарен диабет ако не бъдат диагностицирани и лекувани своевременно. Сред жените в репродуктивна възраст се срещат три типа захарен диабет: тип 1, (инсулинозависим), тип 2 (неинсулинозависим) и гестационен захарен диабет (GDM). Първите два типа обикновено и най-често са диагностицирани преди бременността, докато GDM се диагностицира по време на бременността. Гестационният захарен диабет се наблюдава при приблизително 7 % от всички бременни [72-83]. Всеки един, от тези три типа захарен диабет, има своите особености като клинично протичане, терапевтично поведение и очаквани усложнения в хода на бременността. Международната диабетна федерация докладва, че над 4.5 милиона жени в репродуктивна възраст страдат от захарен диабет тип 1. И ако захарен диабет тип 1 се диагностицира своевременно, поради своето остро и драматично начало, то жените със захарен диабет тип 2 остават недиагностицирани понякога в продължение на години. В България само 48% от бременностите със захарен диабет тип 1 и 12% от бременностите със захарен диабет тип 2 са предварително планирани. Все още относително малък брой жени с диабет тип 2 планират своите бременности. Това се дължи на факта, че голяма част от тях не знаят, че са болни от захарен диабет и защото не са информирани за нуждата от предварителни преконцепционни грижи, и такива не се прилагат системно. В света над 60 млн. жени в репродуктивна възраст страдат от захарен диабет тип 2, т.е. на всеки 20 жени, една е болна

от захарен диабет тип 2. Повече от 50% от жените с предшестващ гестационен захарен диабет развиват диабет в първите 5 г. след раждането. [72-83].

Гестационният диабет е най-честата причина за хипергликемия по време на бременност. По определение това е въглехидратен интолеранс с различна тежест на изява или разпознат за първи път по време на бременност, независимо от това, че състоянието може да е съществувало преди забременяването и да продължи да съществува и след раждането. В 85% от случаите се касае за глюкозен интолеранс появил се за първи път по време на бременност, в 15% от случаите – съществуващ преди бременността тип 1 или тип 1 захарен диабет [72-76].

През 1972 г., Karlsson and Kjellman [84] доказват, че съществува връзка между степента на гликемичния контрол при бременни жени, начинът, по който протича бременността, както и състоянието на плода и новороденото. През 1980 г., захарният диабет, изявен по време на бременност е включен в класификацията на захарен диабет.

Според общоприетата класификация за захарен диабет, Гестационният диабет се разглежда като т.нар. тип III. Данни на Международната диабетна федереация сочат, че честотата на Гестационния захарен диабет е между 1-28 % в зависимост от различните популационни проучвания. Едно на всеки шест раждания се случва на фона на хипергликемия при майката. Около 16,8 **%** от новородените, са от жени с някаква форма на хипергликемия по време на бременността, като при 16 % от тези жени е налице захарен диабет, установен по време на бременността, а при 84 % от тях – гестационен захарен диабет [76].

Поради нарастващия брой на жените с недиагностициран диабет е необходимо, тези които имат съществуващи рискови фактори за развитие, да бъдат скринирани за изява на такъв по време на бременността, още при първата пренатална визита.

<u>Рискови фактори за изява на гестационен захарен диабет</u> [75-83; 85]

- Етнос
- Възраст
- Мултипаритет
- Затлъстяване или прекомерно наддаване на тегло в хода на бременността
- PCOS
- Фамилна анамнеза за ЗД
- Макрозомия на плода при предходна бременност

- GDM при предходна бременност
- Прееклампсия при предходна бременност
- Многоплодна бременност

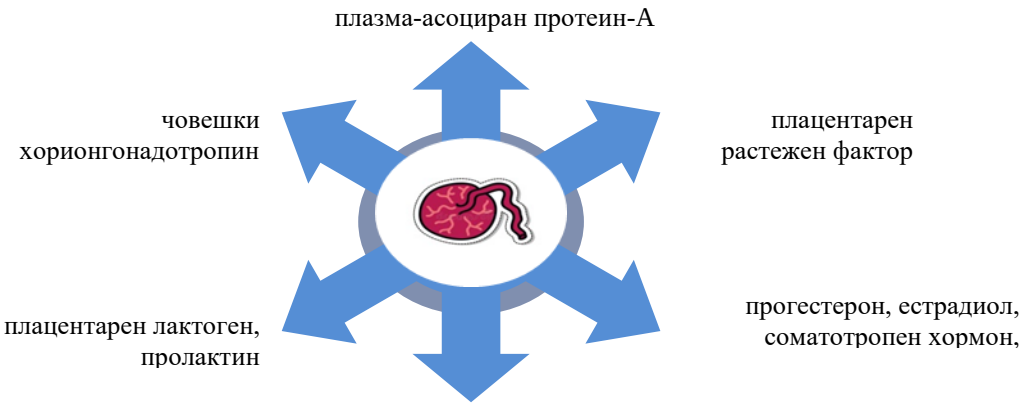
I. Как бременността влияе на въглехидратната обмяна?

Бременността е състояние на физиологична инсулинова резистентност (IR), резултат на повишено наддаване на тегло от страна на майката, намалена чувствителност към инсулина, хормонална продукция от плацентата, повишение на маркерите на възпалението. Инсулиновата резистентност е състояние, при което физиологичните нива на инсулина не могат да предизвикат съответният отговор в прицелните му тъкани и органи. Това от своя страна води до понижаване на усвояването на глюкоза в мускулните клетки. Компенсаторно се активира освобождаването на глюкоза от складирания в черния дроб гликоген. Триглицеридите от мастната тъкан се хидролизират и в кръвообращението се отделят свободни мастни киселини (СМК). Последва значително покачване нивата на кръвна захар, което се компенсира от организма чрез секретиране на по-големи количества инсулин - компенсаторна хиперинсулинемия. В началните стадии на инсулинова резистентност, хиперинсулинемията успява да компенсира намалената чувствителност на тъканите и да предизвика съответния ефект. С течение на времето обаче, β-клетките на панкреаса се изтощават, секреторната им функция намалява и се развива захарен диабет тип 2.

В хода на бременността, промяната в инсулиновата чувствителност е най-силно изразена през втората ѝ половина, като основната задача е да ограничи усвояването на глюкоза от майката, което да отговаря на нуждите на развиващия се плод. При нормално протичаща бременност, инсулиновата резистентност се компенсира чрез увеличаване на производството на инсулин от панкреаса на майката. При някои бременни жени, особено тези с предшестваща анамнеза за затлъстяване и IR, с напредване на бременността състоянието на IR се влошава, бета-клетките на панкреаса не могат да компенсират производството на инсулин, развиват се абнормни нива на кръвната захар и се изявява GDM [86-92].

С образуването на плацентата, различни плацентни продукти започват да упражняват своя ефект, което съществено повлиява IR. Тези продукти са плацентарен лактоген, човешки хорионгонадотропин (hGT), прогестерон, естрадиол, соматотропен хормон, кортизол, плацентарен растежен фактор (PlGF), sflt-1, плазма-асоциран протеин-А (PAPP-A), пролактин, цитокини и др. (фиг.1) С напредването на бременността и растежа на плацентата производството на тези хормони и фактори се увеличава. Тъй като повечето плацентарни продукти имат инсулин-антагонистичен ефект, IR също се влошава.

Фигура 1. Плацента и плацентарни продукти.



Повишената инсулинова резистентност се дължи на пост-инсулин-рецепторни събития и клетъчни ефекти на хормоните продуцирани от плацентата. С напредването на бременността и нарастването на плацентата, нараства и хормоналната продукция, а успоредно с това се задълбочава и инсулиновата резистентност. Обикновено тези промени са най-изразени в периода 24-28 гестационна седмица (г.с.) [89-94].

В патофизиологичен аспект, се наблюдават нарушен глюкозен транспорт и глюкозно усвояване в мускулна тъкан и IR в мастнат тъкан. Прогресивно нарастваща продукция на плацентарни и други хормони, води до повишена продукция на хормони от мастната тъкан-лептин и резистин, намалена продукция на адипонектин. Наблюдава се субклинично възпаление с повишаване на нивата на тумор-некрозис фактор алфа (TNFα) и интерлевкин-6(IL-6). Намалява експресията на главния липогенен транскрипционен фактор PPAR-γ, което води до повишаване на липолизата и задълбочаване на IR. От друга страна са налице нарушения в инсулиновата вътреклетъчна активност, поради постинсулин рецепторни

нарушения във вътреклетъчната регулация на инсулин-сигналните системи, намалена активност на инсулиновия рецептор, намалена експресия на инсулин-рецепторен субстрат - 1 (IRS-1), намалено активиране на фосфо-инозитол-3 киназа (PI-3K). Наблюдават се инверсни промени в серин/тирозиновата фосфорилация и инхибиране на вътреклетъчното разпространение на инсулиновите сигнали [94-99].

При една нормално протичаща бременност, панкреасните бета клетки повишават инсулиновата секреция и обезпечават нуждата от инсулин (компенсаторна секреция на инсулин). При жени с GDM е налице нарушена инсулин-медиирана глюкозна утилизация и неадекватна първа фаза на инсулинова секреция. Редица автори посочват, че при тези жени има до 67% намаление на ефекта на бета-клетката в сравнение с нормалните бременни [87-94].

В последните десетилетия се наблюдава увеличаване на броя на жените в репродуктивна възраст, които са с наднормено тегло или със затлъстяване. Тези жени показват повишен риск за развитие на инсулинова резистентност в сравнение с жените с нормално тегло. Затлъстяването е една от основните причини за изява на тип 2 захарен диабет сред жените в детеродна възраст. [92-93; 100-104].

Затлъстяването преди бременността, а също и бързото наддаване на тегло по време на протичането ѝ, създават условия за възникване на усложнения, какъвто е и гестационният захарен диабет. Комбинацията от затлъстяване и намалена инсулинова чувствителност представлява дълготраен рисков фактор за развитие на метаболитен синдром и захарен диабет по време на бременност, усложнение като прееклампсия, както и за раждане на плод с наднормено тегло [98-101].

II. <u>Видове бета-клетъчна дисфункция</u>

Наблюдават се различни форми на бета-клетъчна дисфункция- автоимунна, моногенна и такава, която е резултат на хронична инсулинова резистентност [1;72-80]. Има доказателства, че бета-клетъчната дисфункция при GDM може да се изяви във всяка една от тези форми.

Автоимунна – тип 1 захарен диабет, резултат на нарушена инсулинова секреция,

инсулинов дефицит. Наблюдава се при 5-10 % от бременните. При позитивни за антитела пациентки към декарбоксилазата на глутаминовата киселина (GAD-65) и антиостровни антитела (IA-2) често, но не непременно, може да се развие явен диабет веднага след раждането.

Моногенен диабет – извън бременността изявен в две форми – автозомни мутации-MODY (maturity onset diabetes of the adults) -1,2 и т.н. или мутации в митохондриалната ДНК. При жени с GDM са установени мутации, които водят до няколко субтипа на MODY. Това са мутациите в гените за глюкокиназа (MODY -2), тези за хепатоцитен нуклеарен фактор 1-алфа(MODY-3) и за инсулин-промотор фактор 1 (МОДУ-4). Тези случаи обаче представляват по-малко от 10% от общият брой пациентки с GDM [72-80; 105].

При по-голямата част от бременните, GDM се дължи на бета-клетъчна дисфункция, която възниква в резултат на хроничната инсулинова резистентност . При GDM не се говори за дефекти в свързването на инсулина към неговия рецептор, но са наблюдавани вариации в инсулин-сигналните пътища – абнормна субклетъчна локализация на глюкозен транспортер-4 (GLUT-4), експресия на мембранен гликопротеин PC-1, намалена експресия на PPAR-гама [72-80; 105].

Необходимо е бременните с хипергликемия да бъдат класифицирани към един от посочените субтипове на GDM . Ето защо при установяването на GDM е уместно да се направи скрининг за GAD-65 антитела. Въпреки че не съществува начин, по който да се промени прогресията към тип-1 захарен диабет, на пациентките се препоръча внимателното проследяване на кръвната захар, тъй като бързо могат да развият диабет след бременността [72-80].

По отношение на MODY диабет, Ellard S. и сътр. са предложили 4 клинични критерия с относително висока специфичност за откриване на жени с мутация в гена за глюкокиназа:

- персистираща хипергликемия на гладно и след бременността (5,8 -8 ммол/л)
- малко увеличение на кръвната захар на 2-ри час в хода на ОГТТ (под 4,5 ммол/л)
-инсулиново лечение поне при една бременност, а след това контрол с ХДР
- роднина първа линия със ЗД тип 2, GDM или КЗГ над 5,5 ммол/л.

Направено от тях проучване показва, че 80% от жените отговарящи на всички тези критерии имат мутация в гена за глюкокиназата. Откриването на моногенна форма на

диабета изисква генетична консултация [105-108].

От жените с GDM, резултат на бета-клетъчна дисфункция причинена от хронична инсулинова резистентност 5-10% ще развият тип 2 ЗД веднага след раждането. Между 35-60% е вероятността за развитие на диабет тип 2 между 10-20 година след раждането. По-голям е риска за развитие на сърдечно-съдови заболявания. Проучвания сред жени с предшестващ ГЗД показват, че е налице хроничен възпалителен отговор, който може да персистира и да предразполага към повишен сърдечно-съдов риск . При пациентки с ГЗД са установени по-високи нива на лептин, на TNF-alfa, на CRP и намалени нива на адипонектин. Често са наблюдавани стеатозен черен дроб и тенденция за повишено натрупване на мазнини в мускулите [75-78; 106-109].

III. Диагноза на гестационен захарен диабет

При жени с повишен риск за развитеие на GDM е необходимо да се направи скринингово изследване още при първата пренатална консултация, като се използват общоприетите критерии за диагноза. Скрининг с провеждане на ОГТТ със 75 г глюкоза се препоръчва в интервала 24-28 гестационна седмица (г.с.) при всички бременни, при които не е установен диабет преди това, с изследване на кръвна захар на гладно (КЗГ) и на 1-и и 2-и час след това. Различните съсловни организации прилагат различни диагностични тестове и критерии за поставяне на диагноза Гестационен захарен диабет. (таб. 2) [72-80].

Таблица.2 Сравнение на диагностичните прагове за Гестационен захарен диабет :

Подход	Глюкоза (гр)	Критерии	Кръвна захар - 0 мин. (ммол/л)	Кръвна захар-60 мин. (ммол/л)	Кръвна захар -120 мин. (ммол/л)	Кръвна захар- 180 мин. (ммол/л)	Абнормна стойност
2 стъпки	**100**	**NDDG**	**5,8**	**10,5**	**9,1**	**8,0**	**2**
2 стъпки	**100**	**CC**	**5,3**	**10,5**	**8,6**	**7,8**	**2**
2 стъпки	**75**	**ADA**	**5,3**	**10,0**	**8,6**		**2**
2 стъпки	**75**	**CDA**	**5,3**	**10,6**	**8,9**		**2**
1 стъпка	**75**	**IADPSG**	**5,1**	**10,0**	**8,5**		**1**
1 стъпка	**75**	**WHO**	**6,1**		**7,8**		**1**

ADA(American Diabetes Association), CC (Carpenter-Costan), CDA (Canadian Diabetes Association), IADPSG (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups), NDDG)National Diabetes Data Group), WHO (World Health Organization).

Българското дружество по Ендокринология следва препоръките на ADA, IADPSG, FIGO за регистриране на хипергликемия по време на бременност [72-75;107-108].
Диагноза GDM се поставя при наличие на поне 1 от следните критерии:

- 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

Бременните, при които стойностите на кръвната захар отговарят на критериите на СЗО за поставяне на диагноза захарен диабет, биват класифицирани като жени с тип 1 ЗД (при наличие на позитивни антитела) или с тип 2 ЗД, изявени в хода на бременността.

Диагноза ЗД се поставя при:

- Клинични признаци и случайна плазмена глюкоза над 11,1 ммол/л по всяко време на денонощието
- КЗГ над 7 ммол/л
- Плазмена глюкоза на 2-ри час в хода на ОГТТ над 11,1 ммол/л
- HbA1c > 6,5 %

При поставяне на диагноза захарен диабет на базата на един от посочените признаци, то последният е уместно да се повтори, за да бъдат избегнати лаботарорни грешки, освен разбира се в случаите на ясна клинична картина. Може да се направи повторение на същия тест или да се използва друг такъв. При разминаване между двата теста, трябва да се повтори тестът, чиято стойност е диагностична за захарния диабет. Много важно е пациентът да не бъде в състояние, водещо до развитие на стрес хипергликемия, а именно- болка, остро заболяване, прием на медикаменти предизвикващи повишение на кръвната захар (напр. кортикостероиди) и др [107-1109].

Скрининг за персистиращ диабет се осъществява 6 -12 седмици след раждането чрез провеждане на ОГТТ (критериите на СЗО, като в тези случаи не се препоръчва изследването на гликиран хемоглобин-HbA1c). Жени с GDM са с повишен риск за развитие на ЗД тип 2 – провеждат скрининг до края на живота си на всеки три години [72-78; 107-110].

При наличие на ЗД, изключително важна е оценката на гликемичния контрол. Тя се осъществява чрез: изследване на кръвната захар на гладно, изследване на

постпрандиалната кръвна захар (при бременни на 1-ви и 2-ри час след нахранване), провеждане на КЗП, домашен самоконтрол, HbA1c, урина за ацетон. Терапевтичните цели по отношение на гликемичния контрол трябва да бъдат съобразени с препоръките за добър контрол на диабета при бременни и намаляване риска от усложнения.

Терапевтични цели при бременни с диабет[72-75;107-108]:

- Кръвна захар на гладно **под 5,3 ммол/л**
- КЗ на 1-ви час след нахранване **под 7,8 ммол/л**
- КЗ на 2-ри час след нахранване **под 6,7 ммол/л**

При съпътстващ бременността GDM са необходими допълнителни тестове:

- HbA1C – изследването за гликиран хемоглобин дава ретроспективна информация за състоянието на плазмената глюкоза в предходните 3 месеца.
- Кръвно налягане – ежеседмичен контрол върху артериалното кръвно налягане в домашни условия и измерването му при всяка визита /поне 1 път месечно/ от медицинско лице.
- Оценка на пикочната система – микробиологична посявка от стерилна урина, евентуално ултразвуков преглед и консултация с нефролог, ако има съмнения за инфекция на пикочните пътища. Ежемесечно изследване на урина за наличие на кетони и глюкоза.
- Детски движения - след 28 г.с. е желателно да се следят броят детските движения
- Биофизикален профил - това е изследване, което се препоръчва на всички бременни след 34 г.с., но ако е налице гестационен диабет е възможно да започне в по-ранен срок на бременността, още от 28 г.с.
- Ултразвуков преглед – освен стандартната оценка на плода, желателно е да се оценява състоянието на бебето чрез доплерова сонография
- Консултация с офталмолог – преглед на очни дъна и препоръки за раждане.
- Фетална ехокардиография. [72-75;107-110].

IV. Усложнения свързани с гестационният захарен диабет

Гестационният захарен диабет е една от основните причини за възникване на усложнения в хода на бременността. От страна на майката, неоптималният контрол на кръвната захар, повишава риска за изява на гестационна хипертония, преекламсия, инфекции, травматизъм по време на раждане, повишава се честотата на необходимостта от оперативно родоразрешение. По отношение на усложненията свързани с плода и новороденото, възможни усложнения са конгенитални малформации, фетална макрозомия, раменна дистокия при раждане, неонатални хипогликемия, хипокалциемия, хипербилирубинемия; респираторен дистрес синдром и не на последно място, внезапна смърт на плода. Децата, родени от майки с гестационен захарен диабет, в сравнение с децата на здравите майки, имат по-висока честота на затлъстяване, диабет и сърдечно-съдови заболявания, които се отключват в периода на пубертета. Ранно възникналите метаболитно-обменни и сърдечно-съдови усложнения са причина за повишена съпътстваща заболеваемост, инвалидизация и ранна смъртност. Затова усилията трябва да бъдат насочени към превенция на рисковите фактори за гестационен захарен диабет с цел да се предотврати бъдещата изява на диабет както при майките, така и при децата с надеждата, че само така може да се прекъсне порочният кръг, при който "Диабетът поражда Диабет".

Големите конгенитални малформации са водеща причина за смъртност и болестност при деца на майки със тип 1 или тип 2 захарен диабет. Обсервационни проучвания са установили, че рискът от малформации е по-висок при жени, които през първите седмици (6-8 г.с.) от бременността са имали високи стойности на кръвната захар, оценени чрез нивото на HbA1c. Само един ден лош гликемичен контрол в първи триместър на бременността може да доведе до риск от развитие на малформации при плода. Две трети от аномалиите при плода са свързани със сърдечно-съдовата и нервната система. Дефектите на невралната тръба се срещат13-20 пъти по-често при деца на майки със захарен диабет. Малформации могат да се редуцират и превантират с добре компенсиран захарен диабет преди настъпването на бременността [106-112].

Между 15-45 % от фетусите на жени с диабет са с фетална макрозомия (тегло на плода над 90-тия персентил за гестационната възраст). Честотата е по-висока при бременни, които са

били със захарен диабет преди забременяването, в сравнение с жените развили гестационен захарен диабет. Макрозомия се среща при 35 % от фетусите на жените с постпрандиална кръвна захар над 8,9 ммол/л. Затлъстяването на майката, често срещано при захарен диабет, е независим рисков фактор за развитие на фетална макрозомия. [112-114].

Деца на майки със ЗД имат два пъти по-висок риск от травми по време на раждането-най-често раменна дистокия при нормално раждане. При макрозомични плодове три пъти по-често се налага провеждане на Цезарово сечение. Друго усложнение за фетуса е респираторният дистрес синдром. При бременни с диабет по-късно се достига адекватна зрялост на белите дробове на плода (38,5 г.с)[112-118].

Хипогликемии след раждането се срещат при 15-25 % от новородените от майки с диабет, а неонатална хипокалциемия среща при около 50% от новородените. Хипербилирубинемията се наблюдава при около 25 % от новородените на майки диабетички. Децата родени от майки с диабет, често развиват нарушен глюкозен толеранс и IR в рамките на разгърнат Метаболитен синдром[119-121].

Между 10-30% от жените с GDM могат да развият прееклампсия. Рискът за възникването ѝ нараства с тежестта на диабета и е в зависимост от индекса на телесна маса на майката от преди забременяването. Прееклампсията може да доведе от своя страна до усложнения като перинатална смърт, преждевременно раждане, интраутеринна ретардация на плода, артериална хипертония на майката [122].

В голямото мултицентрово международно проучване HAPO study (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes) е отразена връзката между майчината хипергликемия, по-лека от тази при класически захарен диабет и риска от неблагоприятен изход за плода. Резултатите обобщават постоянна положителна корелация между майчината хипергликемия и честотата на усложнения като: плод по-голям за гестационната възраст(>90-ти персентил), прееклампсия, преждевременно раждане, повишена честота на оперативно родоразрешение, повишени нива на C-peptide от пъпна връв (>90-ти персентил), родови травми, неонатални хипогликемия и хипербилирубинемия, нужда от интензивни грижи за новороденото [123-126].

За предотвратяване на усложненията при майката и плода е необходимо да се поддържат нива на кръвна захар в таргет за бременността. Този таргет се постига лесно при бременните с гестационен захарен диабет поради това, че при тях не съществува риск от хипогликемия (ниска кръвна захар) и значително по-трудно при жените с захарен диабет тип 1, поради съпътстващия висок хипогликемичен риск. Жената със захарен диабет трябва да планира своята бременност[122-125].

V. Роля на плацентарните ангиогенни фактори по отношение на въглехидратната обмяна на бременната жена

Pregnancy-Associated Plasma Protein-A

В съвременния скрининг за анеуплоидии, който се осъществява в края на първи триместър на бременността, освен hCG, PlGF, s-flT-1, като маркер се използва и PAPP-A. Ако част от тези плацентарни фактори (hCG, PlGF, s-flT-1) могат да се свържат с промени в тиреоидната функция, то има доказателства, че PAPP-A и PlGF могат да имат отношение и към въглехидратните нарушения изявени в хода на бременността.

Асоциираният с бременността плазмен протеин представлява цинк-съдържаща металопротеиназа, описана за първи път 1974, като протеин произлизащ от плацентата на бременни жени. PAPP-A има 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 и играе ролята на протеаза за свързващия протеин 4 на инсулоноподобния растежен фактор (IGFBP-4) [127-129].

Освен в плацентата този белтък се експресира и в: тестис, бъбрек, колон, яйчник (фоликуларната течност и гранулозни клетки), фибробласти, заздравяващата след наранявания кожа, гладки мускулни клетки на съдовите стени. Това е протеаза, която разцепва молекулата на инсулиноподобен-растежен фактор свързващите протеини (IGFBP)-2,4,5. Постига се подобряване на биоактивността на инсулиноподобния растежен фактор (IGF). Инсулиноподобен-растежен фактор свързващите протеини са специфични транспортни протеини, които присъединяват IGF1 и IGF-2 като по този начин блокира тяхното взаимодействие с повърхностно разположените клетъчни рецептори. 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 [130-131].

Вероятно нарушената трофобластна инвазия е причина за намалена синтеза на PAPP-A от плацентата. Поради това, ниските нива на PAPP-A се асоциират с по-високи нива на IGFBP-4 и по-ниски нива на IGF. Това предполага, че бременните с ниски нива на PAPP-A ще имат по-ниски нива на IGF, който от своя страна, играе ключова роля в регулирането на феталния растеж. 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 прееклампсия (ПЕ).

Каква е функцията на IGF:

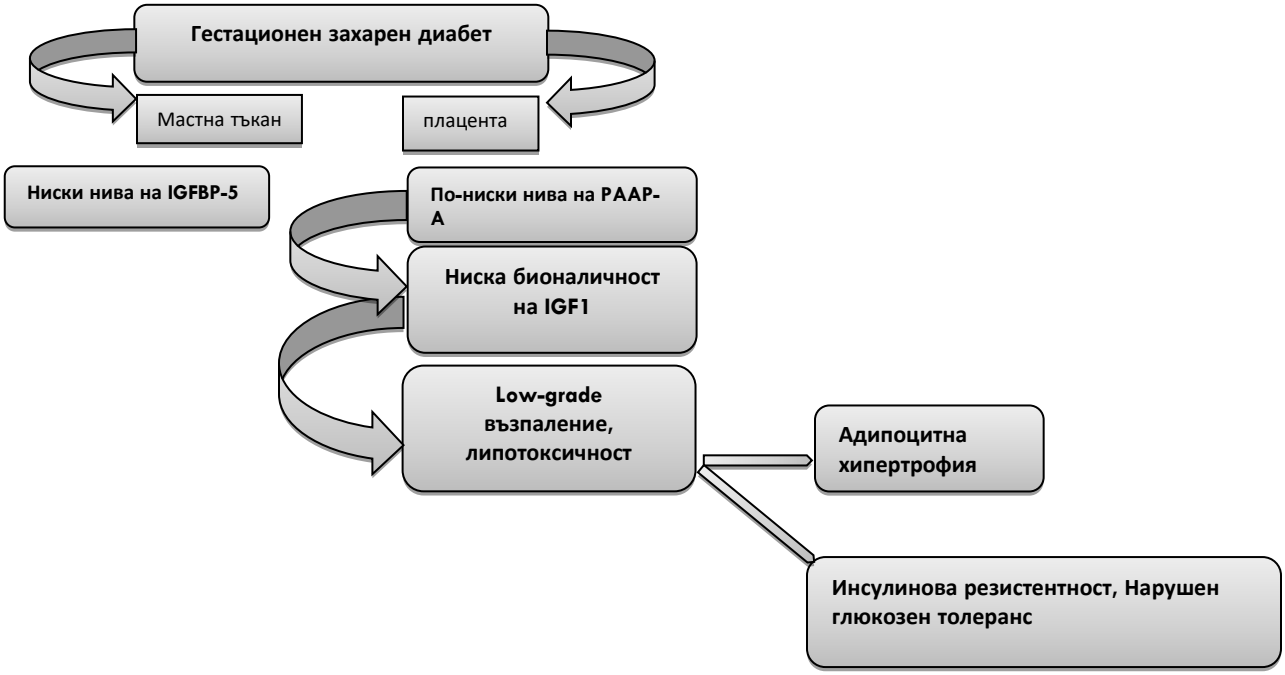
- -регулира феталния растеж (глюкозен и аминокиселинен uptake)
- - роля в автокринния и паракринния контрол на трофобластната инвазия
- - стимулатор на белтъчния синтез в мускулите
- - стимулира утилизацията на свободни мастни киселини
- - действието му се регулира от IGFBP
- - при затлъстяване/диабет е налице дисрегулация в секрецията на IGFBP, водеща до вариации в концентрацията на IGF-I и IGF-II, като и тяхното действие [132-133]

Предполага се, че 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). 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 [134-139].

Проучвания показват, че IGFBP-5 в адипоцитите и протеазата PAPP-A, могат да имат отношение към изявата на гестационния захарен диабет, чрез промяната в регулирането на функционалните нива на IGF, мастните запаси и метаболизма.

При една нормална бременност, индукцията на IGFBP-5, повишава нивата на секвестирани IGF-1 и IGF-2 и PAPP-A разгражда IGFBP-5, което води до освобождаването на IGFs. Това активира ангиогенеза и хиперпластична експанзия на адипоцитите. При жени с GDM, недостатъчните нива на IGFBP-5 и вероятно намалените нива на PAPP-A, водят до намалена бионаличност на IGF, което води до неадекватна ангиогенеза, резултираща в адипоцитна хипертрофия и намалена капилярна плътност. Наблюдава се low-grade възпаление, липотоксичност, съответно водещи до инсулинова резистентност и нарушен въглехидратен толеранс [132-139] фиг.2

Фигура 2. Схематично представяне на механизма на изява на инсулинова резистентност, респективно въглехидратни нарушения изхождайки от влиянието на PAPP-A.



Проучвания показват, че ниските нива на PAPP-A през първия триместър на бременността са свързани с изва на GDM и неблагоприятен изход от бременността [140-149]. Таб. 3

Таблица 3. Проучвания, анализиращи връзката между плацентарния маркер PAAP-A и гестационния захарен диабет.

Автори	Страна	Год. на публикация	Дизаин	Биохимични маркери		Гестационен диабет	
				Изследвани маркери	Време на изследване (г.с.)	Диагноза	Време на диагностициране
Ong et al.	UK	2000	Cohort	PAAP-A, hGT	10-14 г.с	OGTT-75 gr	24-28 г.с.
Benevetti et.al	Italy	2011	Case-Control	PAAP-A, hGT	11-13 г.с.	OGTT- 100 gr	24-28 г.с.
Lovati et al.	Italy	2013	Case-control	PAAP-A, hGT	11-13 г.с.	OGTT-75 gr	24-28 г.с.
Spencer et al.	UK	2013	Cochort	PAAP-A; hGT	11-13 г.с.	OGTT-75 gr	24-28 г.с.
Benevetti et al.	Italy	2014	Retro-spective	PAAP-A, hGT	11-13 г.с.	OGTT-100 gr	24-28 г.с.
Syngelaki et al.	UK	2015	Case-control	PAAP-A, PLGF	11-13 г.с.	OGTT-75 gr	24-28 г.с.
Ferraz et al.	Portugal	2016	Case-control	PAAP-A; 11-14 w	11-14 г.с.	OGTT-75 gr	24-28 г.с.
Xiao et al.	China	2017	Case-control	PAAP-A, hGT	10-14 г.с.	OGTT-75 gr	24-28 г.с.
Ramezani et al	Iran	2020	Prospective	PAAP-A	11-14 г.с.	OGTT-75 gr	24-28 г.с.
Yanachkova et al.	Bulgaria	2021	Retrospective	PAAP-A; PLGF	10-13 г.с.	OGTT-75 gr	9-12; 24-28 г.с.

Тези проучвания обаче не използват едни и същи критерии за диагностициране на гестационен диабет.Етническите групи на пациентите са различни, има разлика във възрастта, индекса на телесна маса на жените, включени в анализите. Но като се има предвид, че повечето резултати са идентични, може да се предположи, че по-ниските нива на PAPP-A през първия триместър на бременността могат да бъдат свързани с повишен риск от изява на гестационен диабет[150].

Някои изследвания не показват такава зависимост. Това несъответствие вероятно се дължи на липсата на идентични критерии и характеристики на анализираните пациенти. Поради тази причина PAAP-A все още не се счита за предиктор на въглехидратни нарушения по време на бременност.

Плацентарен растежен фактор и въглехидратна обмяна

Установено е че повишената експресия на хомодимерният гликопротеин PlGf се свързва с неоваскуларизация на ретината и изява на пролиферативна диабетна ретинопатия при пациенти с тип 1 и тип 2 захарен диабет. Този фактор се експресира в синцитио- и цитотрофобласта на плацентата и индуцира пролиферацията, миграцията и активацията на ендотелните клетки, т.е. играе основна роля в развитието на плацентарната васкуларизация. В направени анализи се наблюдава повишение на PlGF при бременни с GDM. Обяснението идва от това, че хипергликемията засяга ангиогенезата и майчината хипергликемия, стимулира плацентарната неоваскуларизация. Промените в нивата на PlGF са положително свързани преди всичко с кръвната захар на гладно. Това може да обясни и предиктивната му роля по отношение на жени, които нямат рискови фактори за изява на ЗД или пък съществувала преди бременността инсулинова резистентност [151-157].

Таблица 4. Проучвания, анализиращи връзката между плацентарния маркер PlGF и гестационния захарен диабет[158-160]

Автори	**Страна**	**Год. на публикация**	**Дизаин**	**Биохимични маркери**		**Гестационен диабет**	
				Изследвани маркери	**Време на изследване (г.с.)**	**Диагноза**	**Време на диагностициране**
Ong et al.	UK	2004	Cochort	PlGF	11-14 г.с.	OGTT-75 gr	24-28 г.с.
Eleftheriades	Greece	2014	Case-control	PlGF; PAAP-A; hGT	11-14 г.с.	OGTT-75 gr	24-28 г.с.
Gorcem	Turkey	2019	Cross-sectional	PLGF	11-14 г.с.	OGTT-100 gr	24-28 г.с.
Yanachkova et al.	Bulgaria	2021	Retrospective	PAAP-A; PLGF	10-13 г.с.	OGTT-75 gr	9-12 ; 24-28 г.с.

Има проучвания, които не са показали разлики в нивата на PLGF между жени, развили ГЗД и контролни групи пациентки. Поради тази причина плацентарният фактор, подобно на PAAP-A, не се разглежда активно като маркер за ранен скрининг за вероятността от изява на ГЗД [162].

VI. Лечение на гестационния захарен диабет

Правилният подход в лечението на захарния диабет по време на бременност, включва на първо място обучение.То се изразява в изготвяне на адекватен хранителен и двигателен режим. За деня бременната трябва да има три основни хранения и поне две междинни закуски. Въглехидратните храни трябва да подсигурят 50 % от дневния енергиен внос, макар че намаляването им до 35 % значително подобрява гликемичния контрол, без това да създава условия за поява на кетони в урината. Двигателният режим се преценява внимателно, съобразно състоянието на майката и плода [163-169].

Препоръките по отношение на наддаването на тегло в хода на бременността идват от ИТМ от преди бременнността.

Таблица 5. Препоръките по отношение на наддаването на тегло в хода на бременността.

ИТМ (кг/ м2	**Килограми (кг)**
Поднормено телесно тегло < 18,5	12,5 – 18
Нормално телесно тегло 18,5- 24,9	11,5 – 16
Наднормено телесно тегло 25-29,9	7 - 11,5
Затлъстяване >30	5 – 9

Бременните със затлъстяване отпреди бременността, могат да не наддават, а дори да загубят до 10 % от телесното си тегло в хода на бременността

Препоръките за контрол на кръвна захар при жени с гестационен диабет винаги започват със съвети за хранене и двигателна активост. При невъзможност за поддържане на прицелните-цели на кръвна захар на фона на диета и физическа активност се пристъпва към фармакологично лечение. [166-168].

Между 10 и 30% от жените с ГДМ се нуждаят от медикаментозна терапия. Това са най-често жените, при които хипергликемията е установена преди 20 г.с., имат кръвна захар на гладно > 6,1 ммол/л; постпрандиалната им кръвна захар е > 7,8 ммол/л; повишили са телесното тегло > 12кг. По-често се наблюдава и нужда от лечение след 30 г.с. [167-169].

В България няма единодушно становище за лечение с перорални антидиабетни средства. Това се преценява индивидуално от лекуващия бременната жена ендокринолог. Основната

терапия, независимо от това за какъв диабет се касае (гестационен или съществувал преди бременността тип 1 и 2 захарен диабет), е инсулин. Това е средството, с което се подсигурява адекватен гликемичен контрол при бременната. Приложението на инсулин обаче, изисква строго индивидуален подход и обучение, свързано с вариране в дозите на инсулина в зависимост от стойностите на кръвната захар, физическата активност и храненето. По този начин се намалява рискът от възникване на хипогликемия [72; 170-172]. По време на бременност се прилагат човешките бързодействащи и NPH инсулини, а от аналоговите инсулини, добре пороучени като профил на безопасност, са инсулините лизпро и аспарт (Humalog и NovoRapid) и бавнодействащите инсулин детемир (Levemir) и инсулин деглугег (Tresiba) [171-175]. Аналоговите инсулини са с доказано по-добър профил на безопасност, изразяващ се в по-нисък риск от хипогликемии, както и по - добър хипогликемизиращ ефект (по-ниски пре- и постпрандиални стойности на кръвната захар, по-ниски нива на гликирания хемоглобин). Схемите на прилагане на инсулин по време на бременност могат да бъдат различни. Основен е интензифицираният инсулинов режим, изразяващ се в прилагане на бързодействащ инсулин преди хранене и бавнодействащ инсулин преди сън. При бременни с тип 2 или гестационен захарен диабет, схемата може да бъде различна – прилагане само на бавнодействащ инсулин преди сън (осигурява поддържане на нормални препрандиални захари) или само на бързодействащ инсулин преди хранене (когато има основно високи постпрандиални кръвни захари). Макар и много рядко, има случаи на прилагане на конвенционални или аналогови инсулинови смеси. [171-175].

Проспективни проучвания установяват, че по време на бременност водеща е кръвната захар на гладно и постпрандиалната стойност на 1-ви час след нахранване[74]. Оптимален гликемичен контрол, при който риска за плода се свежда до този в общата популация е кръвна захар на гладно 3,3-5,5 ммол/л и 1-ви час след нахранване 5,5-7,5 ммол/л . Стойността на кръвната захар след закуска често е най-високата постпрандиална стойност при бременни жени. Тъй като по време на бременност постпрандиалната стойност на първия час е тази, която се асоциира в най-голяма степен с неблагоприятен риск за плода, прилагането на бързодействащи инсулини с по-бързо начало на действие и достигане на по-бърз пик, са от по-голяма полза при бременните жени, имащи нужда от инсулиново лечение. [171;175].

От пероралните хипогликемизиращи стедства, проучвания сред бременни жени има с медикаменти като Метформин и Глибурид. Не на последно място са и хранителните добавки, какъвто е Миоинозитолът, които подобряват инсулиновото действие.

Метформинът е най-предписваната хипогликемизираща терапия, понастоящем включена в есенциалния лекарствен списък на СЗО[176]. Исторически Deno и Sadler, при опити с животни, предполагат, че от групата на бигванидите, фенформин е свързан с ембриотоксичност, докато употребата на Метформин може да доведе до намален белтъчен резерв, което се свързва със закъсняване на затварянето на невралната тръба. Оттогава съществуват и спекулациите по отношение на тератогенният му ефект, най-вече свързани с това, че преминава плацентарната бариера [177].

Метформин повишава активността на аденозинмонофосфат индуцираната протеин-киназа (АМРК). При бременни жени, метформин стимулира чернодробната АМРК на майката, но не стимулира ембрионалната АМРК, като по този начин не би могъл да се свърже с повишен тератогенен риск [177-176]. Транспортира през клетъчната и митохондриалната мембрана чрез органични катионни транспортери (ОКТ). Познати са ОКТ1, ОКТ2 и ОКТ3 транспортери, разположени в тънки черва, черен дроб и бъбреците. Плацентата експресира ОКТ2 и ОКТ3 транспортер, което стои в основата на трансплацентарното преминаване на Метформин [175-183].

Метформин притежава вазопротективни свойства. Това се дължи на неговата способност да намалява vascular cell adhesion molecule 1(VCAM-1), която се експресира върху луменната повърхност на кръвоносните съдове при наличие на възпаление и се увеличава при прееклампсия [175-190].

През 1970 Coetzee JE публикува първото проучване сравняващо ефектите на Метформин спрямо инсулин при пациентки с GDM. Резултат от това наблюдение е, че перинаталната смъртност в групата на пациентките лекувани с Метформин е била еднаква с тази на пациентките лекувани с инсулин, но по-ниска от тези, които не са лекувани въобще. Като цяло обаче смъртността все пак е по-висока от тази в общата популация бременни[191]. Анализ на Brigg et al. [192] показва, че метформин няма тератогенен ефект дори при дози над 600 мкг/кг. Вероятно, намалението на инсулиновата резистентност има протективен ефект по отношение на малформациите. Мета-анализ на Gilbert & Koren, включващ 8

проучвания и 496 пациентки, използващи Метформин в първи триместър установява по-малко бебета с малформации в групите с Метформин (1,7%), в сравнение с контролните групи пациентки (7,2%) [193].

В последните 15 години са проведени редица проучвания, сравняващи краткосрочните и дългострочни ефекти при майката и плода, както и ползите по отношение изхода на бременността след приложението на метформин. Едно от най-големите е проведеното в Австралия от Rowan et al. проучване MiG (Metformin in Gestational Diabetes), чиято цел е да съпостави изхода от бременността при жени с метформин и такива лекувани с инсулин. Резултати еднопосочно сочат сходна честота на перинаталните усложнения, но по-малък процент на жени, които достигат до нуждата от приложение на инсулин и по-малко наддаване на телесно тегло за групата лекувана с метформин. Проучването в годините преминава в Metformin in Gestational Diabetes offspring follow-up (MiG TOFU), проследяване на новороденото, впоследствие на подрастващите, което продължава 10 години. Данните публикувани 2018 година, след проведена антропометрия, биоимпеданс и двойно-енергийна абсорбциометрия (DEXA) на децата, сочат сходни резултати и в двете групи, като при децата на майки, лекувани с метформин се наблюдава по-голяма субскапуларна кожна гънка, без да има разлики в биохимичните параметри и физическото и невро-психично развитие [194-198]. Данните от проучване на К. Тодорова в България, публикувани 2010 година, също показват установени благоприятни ефекти на терапията с метформин при бременни с гестационен диабет [199].

“Терапветична доза“ на Метформин по време на бременност не е категорично дефинирана. Дозите в публикувани рандомизирани проучвания може да варират между 500 и 2500 мг/дн. Както беше отбелязано, метформин преминава плацентарната бариера и концентрацията му в пъпната връв може да достигне до 68% от приетото количество. Прието е, че има разлика по отношение на ефекта на метформин в различните срокове на бременността. Известно е, че концентрацията му е 1000 пъти по-висока в митохондриите, а при ембриона, в първи триместър има много по-малко, макар и по-активни митохондрии. Ето защо много клиницисти предпочитат да използват метформин именно до края на първи триместър. Това идва от схващането, че в по-късните срокове на бременността, употребата на метформин може да намали снабдяването с нутриенти на фетуса, което да доведе до раждане на плод с по-ниско тегло за гестационната възраст. Независимо от това,

метформин подобрява гликемичния контрол и инсулиновата чувствителност на майката, намалява наддаването на тегло при бременната, намалява и инсулиновата резистентност при плода. Няма доказани тератогенни ефекти [177-178;197-200].

Различните съсловни организации, не отхвърлят, а приемат лечението с перорални средства в хода на бременност. Независимо от това, навсякъде медикамент на първи избор е инсулинът (табл.6).

Таблица 6. Становища на различните организации по отношение използване на перпрална антидиабетна терапия в хода на бременност.

Организации	**Препоръки**
American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2017	Инсулин- медикамент на първи избор. Метформин- при пациенти, които не могат или отказват лечение с инсулин, но след обяснение за рисковете свързани с плацентарният транспорт и липсата на достатъчно проучвания за дългосрочните ефекти. Да не се използва Глибурид
ADA Standards of Care, 2023	Инсулин – основен избор. Метформин и Глибурид не са медикаменти на първи избор- преминават. За оралата фармакологична терапия липсва достатъчно информация за дългосрочни ползи. Метформин, използван при лечението на PCOS, трябва да бъде преустановен след първи триместър.
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2015	Инсулин, Метформин и Глибурид са безопасна и ефективна възможност за лечение във 2-ри и 3-ти триместър. Инсулин се стартира при жени, които са с висок риск за невъзможност да отговорят на перорална терапия
UK NICE guidelines, 2015	Метформин, когато след 1-2 седмици промяна в начина на живот не водят до постигане на гликемичните таргети, а инсулин се включва, когато не се приема и толериора от пациента. Инсулин-директно, при FPG> 7 ммол/л или между 6-7 ммол/л; при усложнения като макрозомия или хидрамнион. Глибурид- при нетолериране на Метформин и отказ от инсулин.
Endocrine Society, 2015	Метформин може да се започне при жени , които отказват лечение с инсулин или глибурид и не са в 1-ви триместър.
WINGS (Women in India with GDM Strategy) guidelines, 2015	Има доказателства за безопасността на Метформин и глибурид по време на бременност. Ако бременната жена вече приема Метформин, то той може да бъде продължен по време на бременността. Метформин може да се използва ако пациентката няма възможност да прилага или отказва инсулин.
International Diabetes Federation, 2009	Акко таргетите на кръвна захар не се постигнат за 1-2 седмици с промяна в начина на живот- глюкозо-понижаваща терапия. Инсулин е терапия на избор, но вече има адекватни доказателства за препоръки на перорална терапия при жени, които са информирани за възможните рискове.

В България, при жени с GDM, след изчерпване на възможностите на хранителния режим, официално, единствен медикамент на избор остава инсулина.

Тиреоидна дисфункция и въглехидратни нарушения

Щитовидните хормони имат голямо влияние върху глюкозната хомеостаза. Тази концепция е била потвърена от носителя на Нобелова награда д-р Bernardo Alberto Houssay 1947 в негова лекция : „ *The blood sugar and the production and consumption of glucosae are kept within normal boards, therefore there is an equilibrium between the glands of internal secretions which reduce the blood sugar (pancreas) and those which rise it (anterohypophysis, adrenals, thyroid and etc.). " Нивата на кръвната захар, както и продукцията и използването на глюкоза се поддържат в нормални граници, благодарение на баланса между ендокринните жлези, които намаляват нивата на кръвната захар (панкреас) и тези които я повишават (предна хипофиза, надбъбречни жлези, тиреоидея и др.)".*

Тиреоидната дисфункция (ТД) и захарният диабет са двете най-чести ендокринни нарушения. Тиреоидната дисфункция включва спектър от нарушения в тиреоидната функция и може да се манифестира както с хипер-, така и с хипотиреоидизъм. Честотата на ТД в Европа и Америка е приблизително 6,6 % сред възрастните и е по-висока при жените. И хипертиреоидизма и хипотиреоидизма могат да се наблюдават в субклинични форми, които са и по-често срещаните, често са асимптомни, поради което дълго време остават недиагностицирани. Това от своя страна води до изява на усложнения [201-214]

Захарният диабет е заболяване с голяма честота, като в България тя е около 7,9 % за лицата с диагностициран диабет [72].

Връзката между тези две заболявания дълго се анализира, независимо че честотата на тиреоидната дисфункция в диабетната популация варира. Проучвания показват връзката им, доказвайки връзките между биохимичните пътища, генната експресия и хормоналните нарушения при двете заболявания [204-207].

Захарният диабет, независимо от това дали е тип 1 или тип 2 и тиреоидната дисфункция са тясно свързани заболявания. Автоимунитетът е ключът към разгадаване на връзката между захарният диабет тип 1 и автоимунните тиреоидни заболявания. От друга страна връзката с тип 2 ЗД е по-сложна. Основният механизъм, който се разглежда е нарушената

генна експресия на няколко гена, както и нарушението на глюкозната утилизация от мускулите, повишаване на чернодробното глюкозано освобождаване и повишена глюкозна абсорбция в червата. Тиреоидните хормони повлияват и въглехидратният метаболизъм, и панкреасната функция [208-214].

Захарен диабет тип 1 (тип 1 ЗД) е заболяване, което се дължи на автоимунна бета-клетъчна деструкция, водеща до инсулинов дефицит. Често се асоцира с ТД, тъй като тези две ендокринни заболявания са свързани в патофизиологичният си механизъм на изява. Те споделят автоимунна предиспозиция и някои генетични фактори, които взаимодействат в изявата на автоимунно тиреоидно заболяване и тип 1 ЗД [215-220]. Автоимунно тиреоидно заболяване (АТЗ) се наблюдава при 17-30 % от пациентите с тип 1 ЗД, като те са с повишен риск за изява както на хипотиреоидизъм, така и на хипертиреоидизъм [216-219]. Връзката между тип 1 ЗД и АТЗ е позната като част от Автоимунен полигландуларен синдром тип 1, 2 и 3 (АПС). Най-чести са при АПС 3, чиято честота е 1: 20000, и е по-висока сред жените – съотношение мъже: жени е 1: 3. Възрастовият пик е 20-60 години (най-често 30-40 год.). Доказано е, че АПС е комплекс от генетичен фактори и фактори на средата. Наблюдава се наследствена предиспозиция[216].

Тип 1 ЗД и АТЗ са орган-специфични, Т-клетъчно медиирани заболявания. Гени включени в Т-клетъчната активация са: HLA-DR молекули, които представят автоантигена на Т-клетката; PTPN22 (protein thyrosin phosphatase nonreceptor type 22), негативно повлиява сигналните пътища свързани с Т-клетъчният рецептор; CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4), който потиска Т-клетъчната активация; FOXP3 (forkhead box P3), който регулира диференциацията на регулаторните Т-клетки. [216-224]

Автоимунният полигландуларен синдром тип 3 е обвързан с определени алели на HLA гени на Главният комплекс на тъканната съвместимост (MHC). HLA клас II е потенциален генен локус за комбинирана чувствителност към изява на ЗД тип 1 и АТЗ. Има два механизма, с които HLA клас II могат да бъдат свързани с общата етиология на тип 1 ЗД и АТЗ. Първият се отнася до структурата на т. нар. HLA pockets, кодирани от HLA II алели. Вторият механизъм, касае т.нар. пептидно свързване [216-221].

Тип 2 захарният диабет е заболяване свързано с изява на т. нар. инсулинова резистентност и прогресивна загуба на функциониращи бета-клетки. Инсулиновата резитентност и метаболитните нарушения могат с години да предшестват хипергликемията

и диагнозата захарен диабет. Тиреоидната дисфункция е по-честа при пациенти със тип 2 ЗД и може да влоши съществено метаболитният контрол. Честотата на хипертиреоидизма при пациенти с тип 2 ЗД е около 4,4 %, а тзаи на субклиничният хипертиреоидизъм е приблизително 2-4 % [206-210]. Хипотиреоидизмът сред пациенти с тип 2 ЗД е 6-20 % [214-215], като варира според възраст, пол, йоден дефицит, затлъстяване, налияие на положителни анти-ТРО антитела. Нивата на ТСХ, могат да бъдат свързани с хипергликемия и инсулинова резистентност. ТСХ може директно да повлияе метаболитените показатели и да стимулира лептиновата секреция в мастната тъкан [206-210]. Нивата на ТСХ имат отношение към чернодробния глюкозен метаболизъм, чрез стимулиране на глкюкозната продукция. Повишава експресията на глюкоз-6-фосфата и повишава експресията на фосфоенолпируват карбокискиназата на ниво мРНК. ТСХ намалява инсулиновата секреция и синтеза от бета –клетката, с което води до повишаване на глюкозните нива.

Важен регулатор на хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос е лептинът. Той осъществява директен ефект чрез регулиране на експресията на гена за TRH в паравентрикуларните ядра и индиректен ефект, чрез регулиране на ТРХ- ефект върху нуклеус аркуатус. Нивата на лептина колерират с нивата на ТСХ и са повишенни при пациенти с хипотиреоидизъм. Но нивата на лептин са повишени и при пациенти с тип 2 ЗД. Проспективни проучвания показват, че промените в серумните ТСХ и периферни тиреоидни хормони са свързани с риск за изява на тип 2 ЗД [225-228].

В голямото проспективно, кохортно, популационно проучване – Rotherdam study се установява връзката на тиреоидна дисфункция и изявата на тип 2 ЗД, както и на прогресията на преддиабета в ЗД. По-високите нива на ТСХ и намалените нива на ФТ4 са свързани с повишен за диабет и съответно прогресията на преддиабета в диабет. Повишени/високо-нормални нива на периферните тиреоидни хормони от своя страна имат протективна роля. Превалирането на ЗД показва негативна корелация с нивата на ФТ4 и негативна такава с нивата на ФТ3. Тиреоидните хомони упражняват дълбоки ефекти върху регулацията на глюкозната хомеостаза и липидният метаболизъм. Тези ефекти се медиират от централната нервна система (ЦНС) и директното взаимодействие на тиреоидните хормони с периферните органи- черен дроб, мастна тъкан, бета клетка, скелетни мускули.[225-228].

Ефект на тиреоидните хормони върху бета-клетката на панкреаса.

Рецепторите за тиреидните хормони алфа1 и бета 1 са важни за развитието на островните клетки на панкреаса. Неонаталната бета клекта има рецептори за тиреоидни хормони, и въздействието на Т3 определя активирането на транскрибционен фактор MAFA, който стимулира матурацията на бета клетката и инсулиновата секреция. Трийодтиронинът определя и пролиферацията на островните клетки [201;222-225] и е физиолофичен регулатор на бета-клетъчната функция. Контролира инсулиновата секреция и глюкозния up take, осъществявайки директен ефект върху черния дроб, мастната тъкан и мускулите. [222-225].

Ключова роля в регулацията на глюкозния метаболизъм имат ефектите на тиреоид-рецепторно медиираната генна транскрибция и транслация. Множество гени са включени в осъществяването на ефекта на тиреоидните хормони в скелетните мускули, чрез редица механизми- GLUT-1, GLUT-4, бета-адренергичните рецептори, PPAR-гама- coactivator-12, ефект върху фосфоглицерат-киназата и митохондриалния некуплиран протеин. Идентифицирани са няколко гена включени в глюконеогенезата, метаболизма на глюкозата и инсулиновото сигнализиране, които се регулират от тиреоидни хормони. Повишаването на нивото на Т3 води до повишаване на глюкозо-6-фосфатазна mRNA експресия. Този ензим хидролизира глюкозо-6 фосфата и завършва глюконеогенезата и гликогенолизата, изпълнявайки важна роля в хомеостазата на глюкозата в кръвта. От друга страна се наблюдава намаляване на mRNA експресията на Akt2 (протеинкиназа B) -серин-треонин киназа, която е есенциална молекула в инсулиновото сигнализиране. Намаляването на активността и, намалява синтезата на гликоген, което обяснява и антагонистичния ефект по отношение действието на инсулина в черния дроб [201-207;222-225].

На ниво черен дроб, тиреоидните хормони са с антагонистично на инсулина действие. Механизъм, по който тиреоидните хормони повишават чернодробното глюкозно освобождаване, е чрез повишаване на чернодробната експресия на глюкозен транспортер-GLUT-2 и GLUT-4. Стимулират ендогенната продукция на глюкоза чреа повишаване на глюконеогенезата и гликогенолизата, което е отговорно за намаляването на чернодробната инсулинова чувствителност. Трийодтиронинът модулира чернодробната глюкозна

продукция и инсулинова чувствителност чрез действие върху симпатикусовите пътища, свързвайки паравентрикуларните ядра на хипоталамуса с черния дроб [201-208]. Допълнително Т3 индуцира липогенеза, чрез активация на ензими включени в синтезата на мастните киселини. Вероятно чрез индукцията на липогенетичните ензими, Т3 допълнително утежнява нарушенията на глюкозния и мастния метаболизъм, което създава условия за възникване на инсулинова резистентност.

В периферните тъкани тиреоидните хормони осъществяват синергично на инсулина действие. Налице е up регулация на експресията на гени включени в глюкозния транспорт и гликолизата в периферните тъкани. Трийодтиронинът модулира мРНК и белтъчната експресия на GLUT-4, аденозин-монофосфат-активираната протеин киназа и ацетил-ко-карбоксилаза. Следователно Т3 повишава базалнния и инсулин-стимулиран глюкозен транспорт в тъканите. В скелетните мускули, които са основното място на инсулин-медиираното глюкозно освобождаване, GLUT-4 е индуциран от Т3, за да се повиши баланса на инсулин-стимулираният глюкозен транспорт в тъканите. Друг таргет на Т3 в скелетните мускули е митохондриалният некуплиран протеин 3 (UCP3). Намаляването на неговите нива води до развитие на инсулинова резистентност, като това е съпроводено с намаляване на окислението на мастните киселини. Може да се приеме, че този протеин е вероятна молекулна детерминанта на действието на Т3 в енергийния метаболизъм [201;202-205; 208].

Хипоталамусът модулира ендогенната глюкозна продукция чрез функционални реципрочни симпатикусови и парасимпатикусови пътища. Установено е, че Т3 упражнява ефект върху хипоталамуса и съответно стимулира повишаване на чернодробната глюкозна продукция. [208].

Тиреодините хормони могат да променят въглехидратния метаболизъм, чрез взаимодействия върху адипоцитокините и чревните хормони[211-212; 225]

Тиреоидната дисфункция е свързана с промени в телесното тегло и преразпределението на мастната тъкан, телесната температура и енергийния разход. И изявеният и субклиничният хипотиреоидизъм, често са свързани с повишаване на телесното тегло, намаляване на термогенезата и намаляване на метаболитната активност. Леки вариации в тиреоидната функция, дори в рамките на лабораторната референтна граница, могат да се свържат с изява на обезитет.

Мастната тъкан играе ролята на ендокринен орган, секретиращ множество имуномодулаторни протеини познати като адипцитокини. Затлъстяването води до повишаване на експресията на про-инфламаторните адипоцитокини, водещо до изявата на хронично-нискостепенно възпаление. Атипични адипоцитокинни пътища са отговорни етиологични фактори за индуцираните от затлъстяването нарушения. Адипоцитокините медиират връзката между мастната тъкан и други ключови метаболитни органи, особено черен дроб, мускули, панкреас, централна нервна система (ЦНС). Нарушенията в баланса на адипоцитите се приема за ключово събитие в изявата на различни метаболитни дисфункции. Пациентите с тиреоидна дисфункция и захарен диабет показват промяна в телесното тегло, инсулиновата чувствителност, метаболизма в мастната тъкан и продукцията на адипоцитокини. [226-228]. Промените в секрецията на адипоцитокините при тиреоидна дисфункция и захарен диабет могат да представляват адаптивен механизъм, за намаляване или повишаване на базалният енергиен разход и нужда от енергийни субстрати. Нарушението на баланса в цитокиновата мрежа може да бъде свързано с взаимодействие между тиреоидните хормони, инсулиновата секреция и инсулиновата резистентност. Често при затлъстяване се наблюдава изолирана хипертиротропинемия, като това състояние е обратимо при редукция на тегло, без да има нужда от лечение. Това се дължи на нивата на ФТ3, които в тези случаи са в горна граница на нормата. Пациенти със затлъстяване са по-често със субклиничен автоимунен хипотиреоидизъм [225-226].

Тиреоидните хормони стимулират действието на катехоламините, което води до повишаване на липолизата и повишаване на нивата на циркулиращите свободни мастни киселини, субстрат за повишаване на глюконеогенезата.

Може да се обобщи, че тиреоидните заболявания и захарният диабет могат да се свържат в патофизиологичен аспект. Тези връзки имат своето значение и съответни последствия свързани с инсулинови нужди и инсулинова чувствителност. При еутиреоидни пациенти, ефектите на тиреоидните хормони върху основните таргетни клетки на инсулиновото действие, каквито са черният дроб и скелетните мускули са различни. Докато тиреоидните хормони противодействат на инсулина в черния дроб и стимулират чернодробната глюконеогенеза и гликогенолиза, те осъществяват позитивна регулация на експресията на гени за GLUT-4 и фосфоглицераткиназа, включени в

глюкозния транспорт и гликолиза. Поради това те действат синергично с инсулина по отношение на улесняването на глюкозното освобождаване и утилизацията на глюкозата в периферните тъкани. Тиреоидната дисфункция засяга глюкозния метаболитен баланс, което може да наруши гликемичния контрол [203;205]. 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 [203-205]. 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%) [214].

Хипертиреоидизъм и захарен диабет

Глюкозният интолеранс при пациенти с хипертиреоидизъм е в резултат на чернодробна инсулинова резистентност, поради това, че повишените нива на тиреодините хормони повишават ендогенната глюкозна продукция и инсулиновите изисквания и намаляват чернодробната инсулинова чувствителност. Нивата на базалния и постпрадиалния инсулин, както и на проинсулина са повишени, повишена е и концентрацията на свободни мастни киселини. Повишени са глюкозните нива и инсулиновият отговор в хода на ОГТТ. Наблюдава се и повишена деградация на инсулина [225-227]. Глюконеогенезата е повишена и при хипер- и при субклиничен хипертиреоидизъм. Излишъкът на тиреоидни хормони повишава апоптозата на бета-клетката, като се приема, че това е един от основните механизми отговорни за влошаване на глюкозния толеранс при тиреотоксикоза, водещ до хипергликемия. Периферният глюкозен транспорт в тъканите и тъканната утилизация на глюкоза са повишени, повишена е обаче и периферната инсулинова резистентност. Инсулин-стимулираната глюкозна оксидазия е повишена в мускулната и мастната тъкан. Повищава се и неоксидативният метаболизъм на глюкозата. Генерира се лактат, който се освобождава от мускулите в кръвообръщението, откъдето достига черния дроб и повишава чернодробната глюкозна продукция. Периферната инсулинова резистентност е и резултат на индуцираното от хипертиреоидизма повишаване на

проинфламаторни медиатори (интерлевкин-6, тумо-некрозис фактор алфа, адипокини) от адипоцитите[224-227].

Хипотиреоидзъм и захарен диабет

При хипотиреоидзъм се наблюдава нарушена абсорбция на глюкоза от гастро интестиналният тракт, забавена периферна глюкоза на утилизация, намалено чернодробно глюкозно освобождаване, намалени чернодробна и мускулна глюконеогенеза и гликогенолиза. Патогенетичните механизми на инсулинова резистентност при хипотиреоидизъм вероятно се свързват с дисрегулация на лептиновото действие на хипоталамично ниво, нарушена транслокация на GLUT-4 и повишено ниво на свободни мастни киселини. Повишена е индуцираната от глюкоза инсулинова секреция от бета – клетката.[228-223].

Захарният диабет може да затрудни диагнозата тиреоидна дисфункция. При пациенти с диабет е нарушен нощният пик на TSH, както и отговорът на TSH към TRH стимулацията. В резултат намалява конверсията на FT4 в FT3. При декомпенсиран ЗД се наблюдава намаление в нивата на FT3 (синдром на нисък Т3), точно поради промени в конверсията на FT4, които обаче са обратими след овладяване на хипергликемията. Това е резултат на индуцираната от хипергликемията обратима редукция на активността и чернодробната концентрация на дейодиназите. Повишаването на нивата на циркулиращият инсулин и инсулиновата резистентност оказват пролиферативен ефект върху тиреоидната тъкан, което води до увеличаване на размерите на жлезата, а също и повишаване на риска за образуване на тиреоидни нодули. Това от своя страна може да обуслови и изява на хипертиреоидизъм при пациенти със захарен диабет[202; 228-232].

Редица фактори ограничават диагнозата на тиреоидно нарушение при пациентите със ЗД:

1/ Самите симптоми са маскирани от захарният диабет.

2/ Индуцираните от захарният диабет промени в хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос с намаление на нивата на TRH и TSH

3/ Намалената периферна конверсия на FT4 в FT3

4/ Ефекти на някои от хипогликемизиращите агенти върху нивата на тиреоидните хормони. [227;232].

Един от най-старите перорални препарати и първа линия на лечение на ЗД тип 2 , Метформин оказва съществен ефект върху тиреоидната функция. Метформин намалява нивата на TSH, както и обема на щитовидната жлеза. Обяснението за това се крие в това, че под негово въздействие се променя афинитетът и количеството на тиреоидните рецептори, повишава централният допаминергичен тонус, активира TSH рецепторите, като така повишава ефектите на тиреоидните хормони в хипофизата. Според някои автори Метформин намалява нивата на TSH чрез индуциране на активността на аденозин монофосфат активираната протеин киназа (АМРК). Наблюдава се инхибиторен ефект върху АМРК активност в хипоталамуса, където ефекта е противоположен на този на Т3 [231]

Инсулинът като основен хипогликемизиращ медикамент също оказва ефект върху тиреоидеята като повишава нивата на FT4 и намалява нивата на FT3[230].

В последните десетилетия се наблюдава увеличаване на броя на жените в репродуктивна възраст, които са с наднормено тегло или със затлъстяване. Тези жени показват повишен риск за развитие на инсулинова резистентност в сравнение с жените с нормално тегло. Комбинацията от затлъстяване и намалена инсулинова чувствителност представлява дълготраен рисков фактор за инфертилитет, за развитие на метаболитен синдром и захарен диабет тип 2, за изява на усложнения в хода на бременността като преeклампсия и гестационен захарен диабет, както и за раждане на плод с наднормено тегло.[202;214].

Около 78 % от населението във възрастова група > 20 години в нашата страна е със затлъстяване. Над 85 % от пациентите със ЗД тип 2 са със затлъстяване, което е в основата на инсулиновата. Състоянието резултира в повишаване на глюкозната бионаличност и компенсаторна бета-клетъчна хиперинсулинемия [202;209].

Връзка между тиреоидна дисфункция по време на бременност и ГЗД

Тиреоидната дисфункция е отговорна за много от неблагоприятните усложнеия в хода на бременността. Изявата на тиреоидна дисфункция при бременни с тип 1 захарен диабет е три пъти по-висока в сравение с небремении, в частност в първи триместър на бременността и първата година след раждането. Тиреоидна дисфункция е наблюдавана при 22,5 % от жените с тип 1 ЗД в първи триместър и при 19,4 % в трети триместър, като превалират субклиничният и изявеният хипотиреоидизъм. Бременни с хипотиреоидизъм и изолирана хипотироксинемия могат да имат неблагоприятни метаболитни характеристики (кръвна захар, гликиран хемоглобин, имуно реактивен инсулин, GDM) [232-242].

Метаанализ на шест кохортни проучвания показват, че честотата на GDM при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм е 1,35 пъти по-висока в сравнение с контролна група пациентки.[241-246].

Рискът за GDM е повишен дори при жени с горно-гранични нива на TSH (горна граница на референтния популационен интервал). Метаанализ показва, че наличието на антитела към тиреоидеята повишава риска за изява на GDM при еутиреоидни жени [244-246]. Но повишените нива на TSH и положителните титри на антителата в ранна бременност, повишават с четири пъти риска за изява на GDM с три пъти, риска за раждане на плод с тегло по-ниско за гестационната възраст [245]. Намалените нива на FT4 по време на бременност, повишават риска за GDM и прееклампсия [245-246]. Обратно, изявата на GDM намалява при жени с по-високи, но в рамките на референтният интервал нива на FT4, което показва протективният ефект на FT4 за изява на GDM. [244-246]

Таблица 6: Обобщение на данните на световните гайдлайни по отношение на скриниг за тиреоидна дисфункция при пациенти с тип 1, тип 2 ЗД, здрава популация и бременни жени. [202]

Guidelines	Тип 1 ЗД	Тип 2 ЗД	Здрави	Бременни
BTA	ТСХ; ТРО към момента на диагнозата на ЗД, след което всяка година	В началото ТСХ и ФТ4.Рутинно годишен скрининг не се препоръчва	Не е приложим	ТСХ и ТРО се препоръчва при диабет по време на бременност и след раждането
АДА	ТСХ, ТРО, ТАТ при поставянето на диагнозата ЗД. След това веднъж годишно при негативни антитела и на всеки 6 месеца при позитивни	ТСХ при възрастни над 50 години и при пациенти с дислипидемия	ТСХ при възрастни над 45 години, със затлъстяване и един или повече рискови фактори: фамилност за ЗД,етнос, хиперлипидемия,намалена физическа активност,ИР, артериална хипертония или лечение на такава, PCOS	ГЗД – тестване на всеки три години
AACE	Палпация на тиреоидея и ТСХ към момента на дгиагноза ЗД и регулярно при пациенти с гуша и АТЗ	Палпацие и ТСХ веднъж годишно (особено при жени)	Годишен скрининг при високо рискови пациенти (2 или повече РФ)	При повишен риск за ЗД-1-ва визита; всички бременни24-28 г.с. Тиреоидна функция при бременни с диабет
ISPAD	Тиреоиден тест	Няма	Скриниг на всички деца и	Не приложим

	при диагнозата, като при нормална тиреоидна функция, всяка година	специфични препоръки	възрастни в риск - Висок ИТМ над 85-ят персентил за височнина - Етнос - Фамилност за сърдечно-съдови заболявани - Роднини 1-ва и 2-ра линия с ИР Скрининга започва от 10 год. възраст или ранен пубертет- ОГТТ	
АТА	По-често изследване на ТСХ при пациенти със ЗД	По-често изследване на ТСХ при пациенти със ЗД	ТСХ при асимптомни възрастни над 35 год. и на всеки 5 години при хора с потенциални белези свързани с тиреоидна дисфункция. Често тестване при тези с РФ	Няма приложими

По време на бременност нивата на кръвната захар за свързани в значителна степен с нивата на естрадиола, тироксин-свързващият глобулин, човешкият хорионгонадотропин, плацентарните инсулинази, пролактина. Всички те засягат и тиреоидната функция. В комбинация с метаболитният стрес, въглехидратния толеранс и промененият автоимунитет по време на бременност, майчиният хипотиреоидизъм, може да резултира в гестационен захарен диабет, което от своя страна да усложни бременността [244-246].

Нарушената тиреоидна функция по време на бременност може да повлияе глюкозната хомеостаза на майката. Както вече беше отбелязано, тиреоидните хормони повлияват въглехидратният метаболизъм по няколко механизма- редуцира се полуживота на инсулина (вторично чрез повишена деградация и повишено освобождаване на биологично неактивни прекурсори). Активира се чернодробното глюкозно освобождаване, чрез повишаване на експресията на GLUT-2 върху хепатоцитната мембрана (главен транспортер в черен дроб). Активират се бета-адренергичните рецептори чрез cAMP (цикличен аденозинмонофосфат), което води до повишена чувствителност към катехоламините, глюкагон, растежен хормон и повишаване на гликогенолизата. [246-247].

И състоянието на повишена, и състоянието на намалена тиреоидна функция, респективно хипер- и хипотиреоидизмът, оказват ефект върху въглехидратната обмяна. Промените при хипертиреоидизъм са добре проучени. При хипертиреоидизъм, ендогенната глюкозна продукция е повишена и чернодробната чувствителност към инсулина е редуцирана (повишена глюконеогенеза и гликогенолиза), докато има подчертано повишена скелетно-мускулна глюкозна утилизация. Това се медиира от инсулин-стимулираната скорост на окисляване на глюкозат. Обобщено повишените нива на тиреоидните хормони нарушават способността на инсулина да потиска хепаталната глюкозна продукция и да повишават захващането и в мускулите. Дори умерените колебания на периферните хормони в референтите граници, каквито се описват при състоянието Субклиничен хипертиреоидизъм, показват изразена тенденция за индуциране на инсулинова резистентност [246-250].

Хипотиреоидизмът (изявен или субклиничен) може да се разглежда като състояние на индуцирана инсулинова резистентност. Глюкозната хомеостаза е засегната, независимо, че клиничните прояви са по-малко изразени. Това води до нарушения в глюкозната утилизация в периферните тъкани и е в основата на механизма за възникване на инсулиновата резистентност. [203;251].

Хипотиреоидизмът се свързва със забавена абсорбция на глюкоза и забавено усвояване на глюкозата в периферията. Редуцирана е чернодробната продукция на глюкоза. Намалява съотношението в инсулиновата синтеза. Наблюдава се намалено глюкозно освобождаване. В крайна сметка се наблюдава намалена периферна глюкозна утилизация и инсулинова резистентност[203;251].

Установено е, че при пациенти с промени във въглехидратната обмяна, респективно НГТ или НГГ се наблюдават различни нива на инсулинова резистентност при налична тиреоидна дисфункция. Пациентите с нарушен глюкозен толеранс имат подчертана инсулинова резистентност в скелетните мускули и умерена в черния дроб, докато пациентите с нарушена глюкоза на гладно имат изразена чернодробна инсулинова резистентност и нормална или относително нормална мускулна такава. Пациентите с нарушена гликемия на гладно имат по-високи нива на ФТ3, следователно повишена ендогенна глюкозна продукция. При НГТ се наблюдават по-ниски нива на ФТ3, следователно те показват по-ниска степен на глюкозно освобождаване. Всички тези промени могат да се обяснят с различните нива на тиреоидните хормони описващи съответните нарушения в тиреоидната функция [203-210;246-254].

Изолираната майчина хипотироксинемия, която както беше пояснено представлява намаляване на нивото на FT4 (под 10-ти персентил), но запазване на нормалните нива на TSH засяга 1-2 % от нормалните бременности. Предполага се потенциална роля на намаляващите нива на FT4 при майката и изява на въглехидратни отклонения. Според някои автори, тези промени се свързват с генетичен полиморфизъм в ензима дейодиназа тип 2 (D2). В този смисъл, може да се приема, че при жени с подобен полиморфизъм е налице отрицателна корелация между нивата на фF4 и изявата на IR и/или GDM [255-259].

Гестационният захарен диабет се свързва с намалени майчини циркулиращи нива на FT4 още в I-ви триместър. При 5 % от жените изявата на GDM корелира с ИМХ [251]. Нивата на ФF4 при жени с GDM са по-ниски и това се наблюдава при 70 % от тези бременности. 6-15 % от бременните с GDM са хипотиреоидни. Бременните с хипотиреоидизъм са с 4,3 пъти по-висок риск за изява на GDM [251-254].

Субклиничният хипотиреоидзъм се асоцира с риск за изява на GDM и сред пациентките с въглехидратни отклонения е забелязано превалиране на субклиничен хипотиреоидизъм. Това състояние може да се разглежда като състояние на инсулинова резистентност. Епидемиологични проучвания показват, че тиреоидните хормони са позитивно свързани с IR и ЗД тип 2, особено при пациентки със синдром на поликистозни яйчници (PCOS). Устaновено е, че повишените нива на имунореактивния инсулин на гладно, при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм, намаляват след стартиране на терапия с левотироксин. [251-259].

Едни от основните промени свързани с GDM се дължат на ендотелна дисфункция във фето-плацентарната бариера. Тази дисфункция може да бъде резултат от функционална дисоциация между синтезата и бионаличността на на азотен окис (NO) в човешката плацентарна циркулация. Тъй като GDM води до ендотелна дисфункция, а тиреоидните хормони модулират ендотелната функция, може да се предположи, че намалените нива на ФТ4 в майчината циркулация водят до променена ендотелна функция при бременни с въглехидратни отклонения[256-257].

Тиреоидните хормони изграят ключова роля в регулацията на метаболитните процеси и енергийната хомеостаза. Тиреоидната дисфункция засяга почти във всички случаи телесното тегло. Доказано е, че дори малки вариации в нивата на тиреоидните хормони са свързани с метаболитни последствия и промени в теглото. Намаленото ниво на свободен тироксин, както и 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 активният FT3. В резултат е налице повишено съотношение на FT3:FT4 [256; 260-262].

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 FT3 индуцира ендогенната глюкозна продукция.

Повишеното ниво на FT3 и респективно съотношение FT3/FT4 се свързват с по-висок ИТМ, по-висока постпрандиална кръвна захар на 1-ви час; по-висока кръвна захар на гладно и по-висок инсулин на гладно. Намалява нивото на FT4. Установено е, че случаите с GDM при пациентки със субклиничен хипотиреоидизъм са с 1,35 по-високи в сравнение с направените изследвания сред контролни групи пациентки. Нивата на FT4 при пациентки с Гестационен захарен диабет в първи триместър на бременността са по-ниски в сравнение с пациентки без GDM. Следователно хипотироксинемията може да се разглежда като рисков фактор за изява на дисгликемия в хода на бременността [261-262].

Всъщност, затлъстяването от една страна, е независим рисков фактор за изява на гестационен захарен диабет. От друга страна хипералиментацията, респективно повишеният калориен внос при нисък разход на енергия, води до повишена периферна дейодиназна активност. Това променя съотношението FT3:FT4 в полза на FT3. Последният има отношение към ендогенната глюкозна продукция. Като се има предвид и ефектът на дефицита на тиреоидните хормони върху инсулиновата чувствителност, се получава един комплексен ефект, свързан с инсулинова резистентност, значително повишаване на т. нар. HOMA-IR индекс, повишени инсулин на гладно, но и кръвна захар на гладно, а оттам и дисгликемия, в частност Гестационен захарен диабет[256; 260-262].

Изводи от литературният обзор

1.Гестационният диабет и тиреоидната дисфункция са най-честите ендокринни заболявания, които могат да се регистрират по време на бременност, като късната им диагноза и ненавременна терапия, могат да бъдат в основата на рецица усложнения както при майката, така и при плода.

2. Липсват данни за общовалидни препоръки за ранен скрининг за двете ендокринопатии по време на бременност.

3.В литературата съществуват данни за връзките между въглехидратни нарушения и тиреоидният хормонален статус, но сложните патогенетичните връзки между тях по време на бременност са недостатъчно добре проучени.

4.Липсват данни за прогностични нива на тиреодините хормони при бременните, които могат да бъдат с предиктивна стойност за изява на въглехидратни нарушения.

5.Липсват данни за прогностични маркери за паралелен скрининг по отношение на двете ендокринопатии в достатъчно ранен етап от бременността.

6.Липсват данни по отношение възможността за използването на плазмените нива на маркери на плацентацията в препоръките за ранен скрининг за GDM и ТД, особено при жени от нерискови групи.

7.Липсват изследвания и национални препоръки за триместър-специфичен референтен интервал за нива на TSH в хода на бременност.

8.От практическа гледна точка- откриването на едното нарушение, трябва да наложи търсене и на другото.

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.

10. 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.

11. 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)

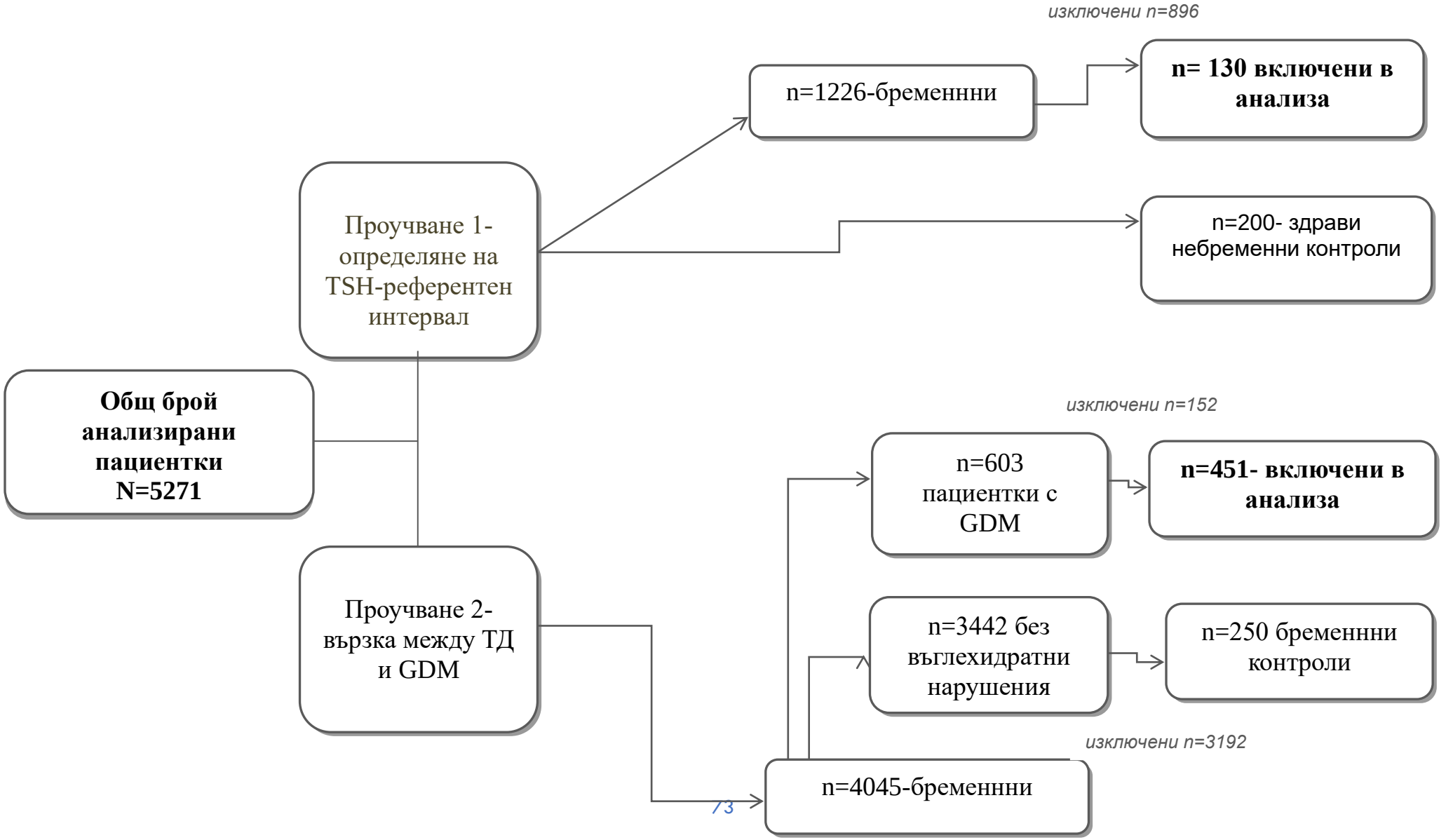
12. Етични аспекти– осъществяването на проучванията е съобразно националните и международни изисквания за провеждане на клинични проучвания, включително запазването на анонимността на участниците и неразкриването на личната информация за тях. Клиничното проучване е проведено след получено разрешение 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 3. 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;

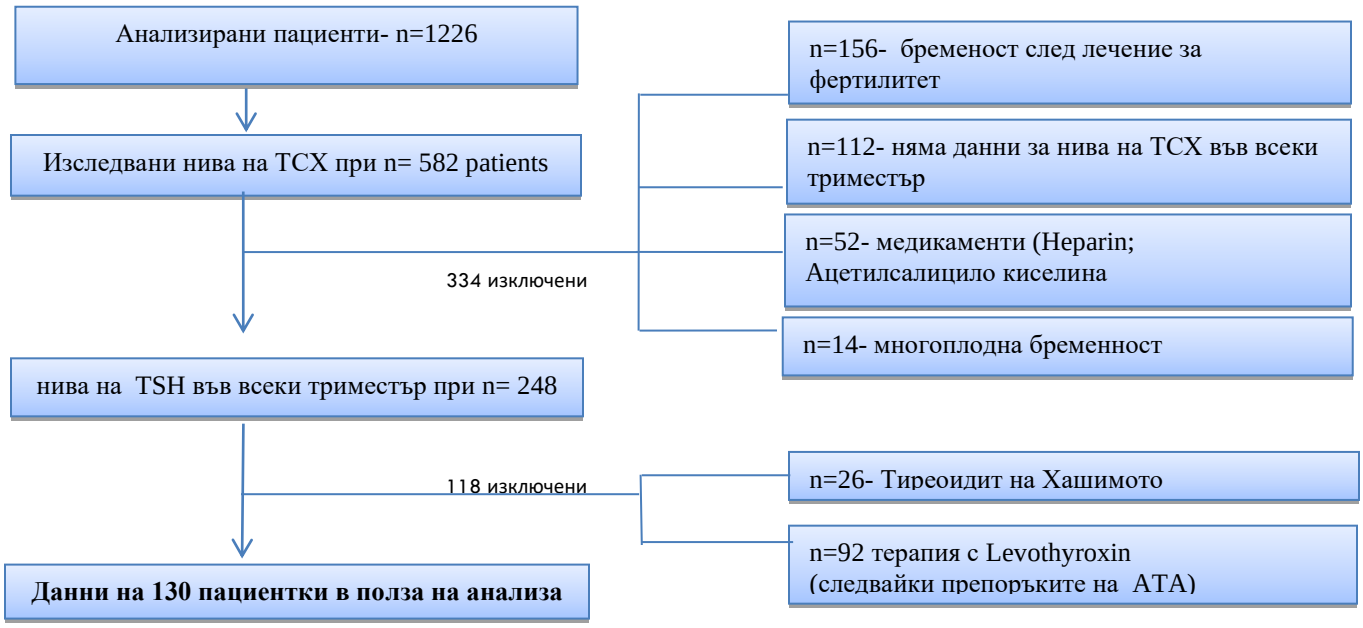
5. Многоплодна бременност;

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 4. 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 7. 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 8. 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. 9. 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 прееклапсия. 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 10. 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 11. 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 полулационни 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 12 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.

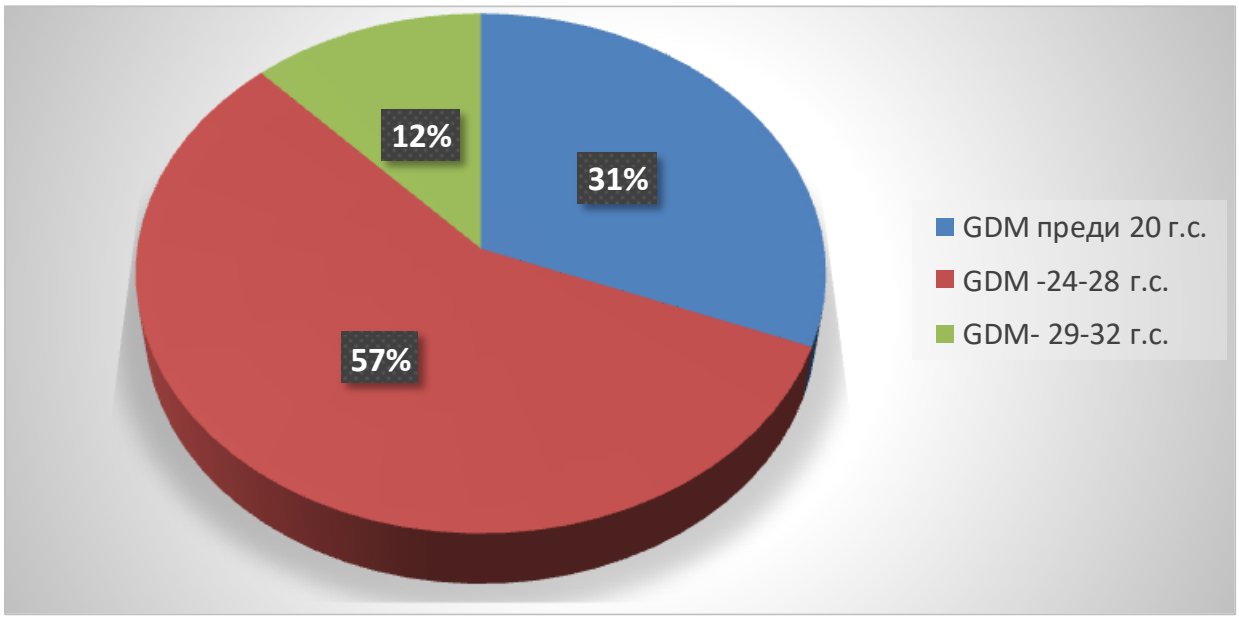
Таблица 12. Сравняване на майчини и неонатални характеристики при двете групи пациентки.

	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

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 5. 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.13). 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 13. 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 14. 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 6 и 7. Графично представяне на сравнението по отношение на начина на забременяване при двете групи пациентки

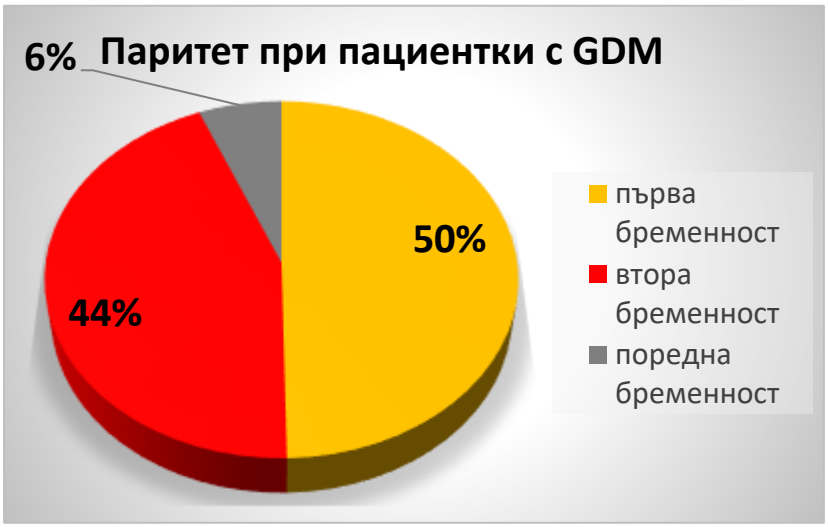




При пациентките в групата с GDM, както и в контролната група, преобладават спонтанните бременности - P=0,0006. Разгледана отделно, групата на пациентките с гестационен диабет, преобладават асистираните техники на репродукция.

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

Фигури 8 и 9. Графично преставяне на паритета при двете групи пациентки



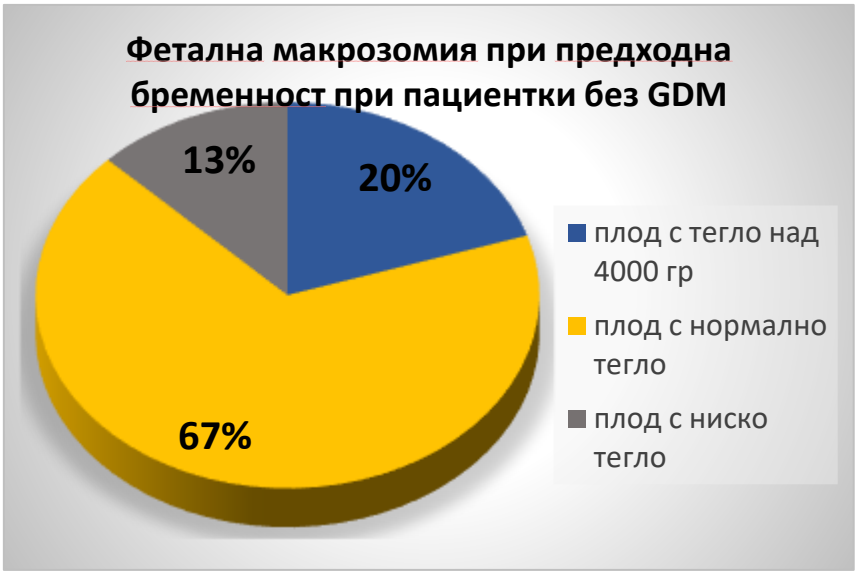


Мулитпаритета е рисков фактор за изява на гестационен захарен диабет. От друга страна поредността на бременностите повишава вероятността за изява на тиреоидна дифункция особено в рамките на автоимунно тиреоидно заболяване. В изследваните групи преобладават примипаритетните пациентки- в групата с GDM- 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 10 и 11. Графично представяне на сравнителния анализ по отношение фактора фетална макрозомия при предходна бременност при мултипаритетните жени от двете групи

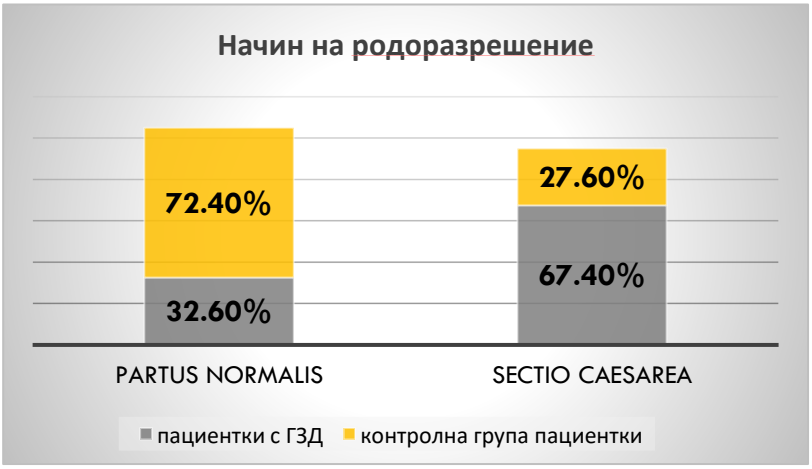




Прави впечатление,че при n=104 от жените в групата с GDM, теглото на новороденото е нормално, а при n=27 теглото на новороденото е ниско. Ако препоръка за скриинг се прави по отношение на този фактор, при половината от пациентките диагнозата ще закъснее.

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 12. 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 13. Графично сравнение на пациентките в двете групи по отношение на показателя възраст.

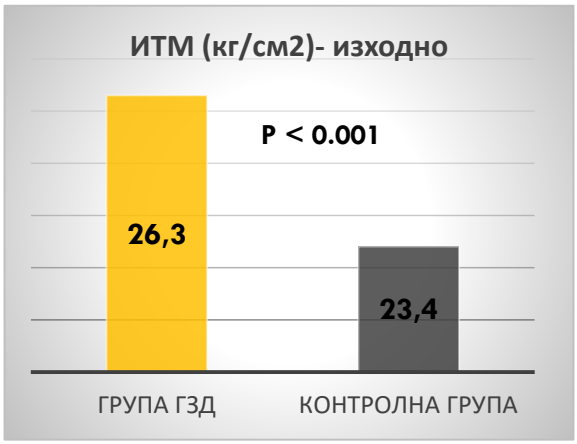


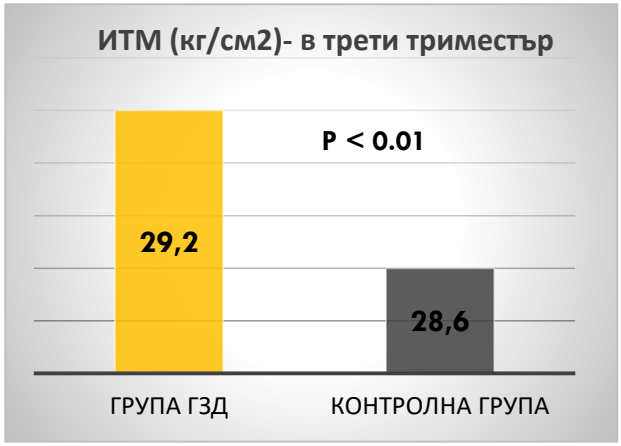
В посочената графика средната възраст на изследваните пациентки в групата с гестационен захарен диабет е 33,2 г., а 32,6г. за контролната група. Анализирани поотделно, няма статистически значима възрастова разлика p=0,0022.

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 14 и 15. 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).

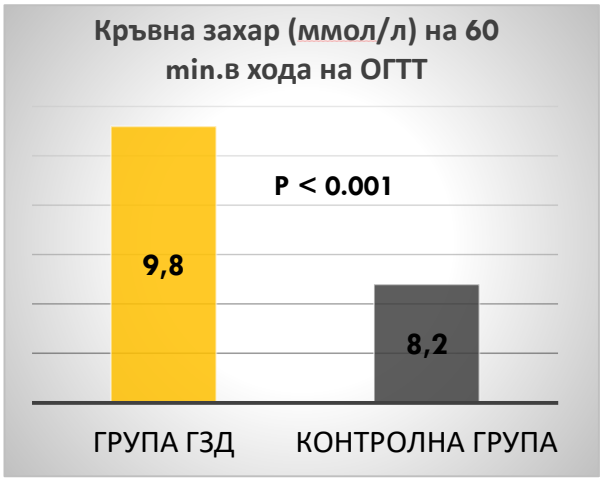
Наднорменото тегло, затлъстяването, а също и бързото наддаване на тегло в ранните срокове на бременността, се явяват рисков фактор за изява на GDM

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 16, 17, 18. 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%

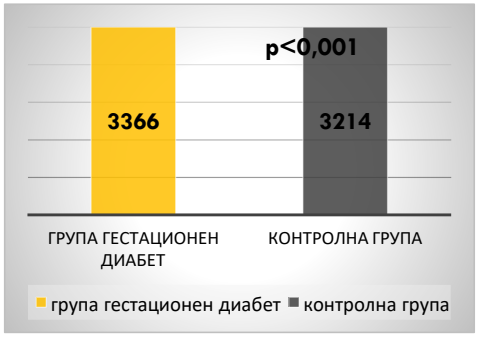
И в настоящия анализ се наблюдава такава зависимост, а именно пациентките в групата с GDM показват по-високи средни стойности на кръвната захар на гладно още в първи триместър на бременността.

Неонатални характеристики

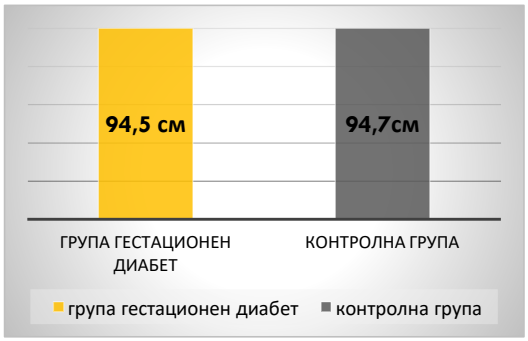
Сравнени са средните стойности на тегло, ръст, бипариетален диаметър, Апгар скор при новородените от пациентките с GDM и контролната група жени. Не се наблюдават статистически значими разлики и по отношение на бипариеталния диаметър, както и по отношение на Апгар скор при раждането (APGAR е усреднен 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 19, 20 и 21. 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

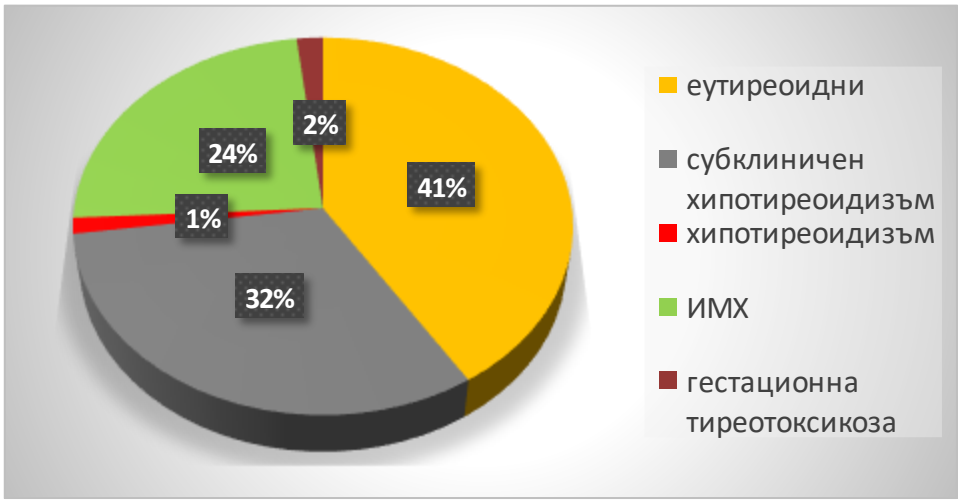
За тиреоидна дисфункция се приема стойност на TSH под 0,27 или над 2,5 mIU/l, или ниво на FT4 под 12 pmol/l (майчина хипотироксинемия) в различни срокове на бременността. Под различни срокове на бременността се разбира времето на провеждане на изследванията (ОГТТ и нива на тиреоидни хормони), а именно 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 ($p<0,001$). (таб15).

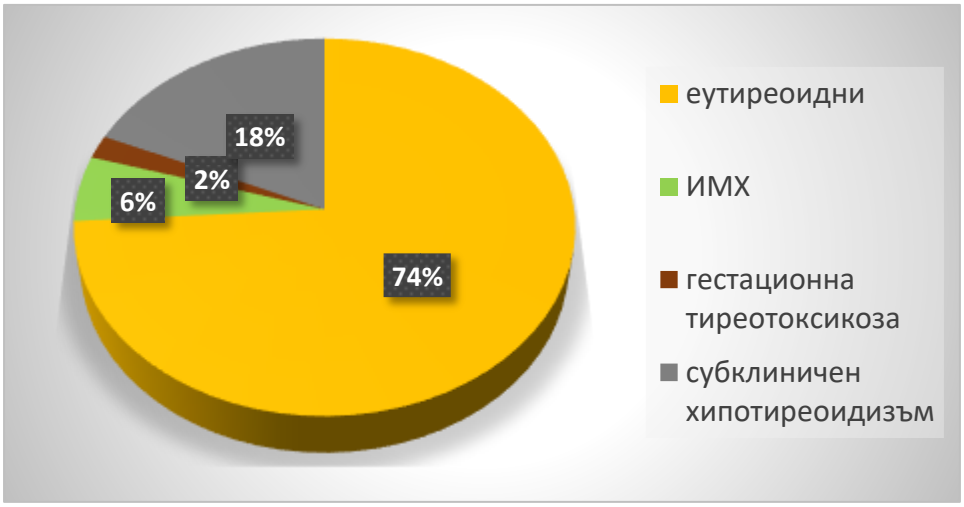
Таблица 15. Честота на тиреоидните нарушения при пациентките с регистриран GMD и контролната група бременни (%).

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



Фигура 23. 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.16).

Таблица 16. Средни стойности на тиреоидните хормони сред групата на пациентите с регистриран гестационен диабет.

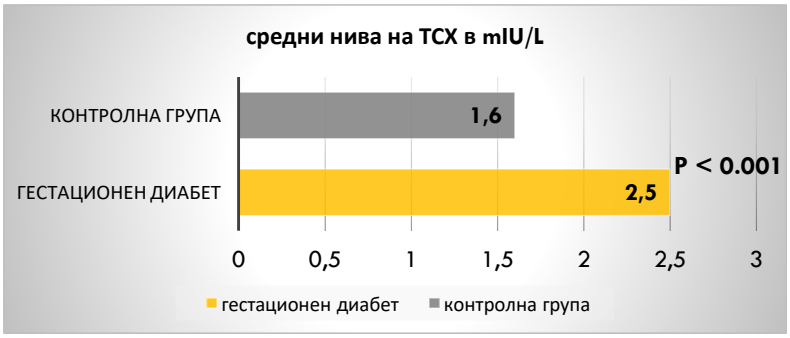
Бременни	TSH (mean)	FT4 (mean)	FT3 (mean)
Субклиничен хипотиреоидизъм-анти-TPO-отрицателни – n=87	3.06 mIU/l	13.8 pmol/l	4.151 pmol/l
Субклиничен хипотиреоидизъм-анти-TPO-положителни n=68	3.333 mIU/l	13.146 pmol/l	3.90 pmol/l
ИМХ- n= 69	2.346 mIU/L	10.980 pmol/l	3.841 pmol/l
Хипотиреоидизъм n=53	5.251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

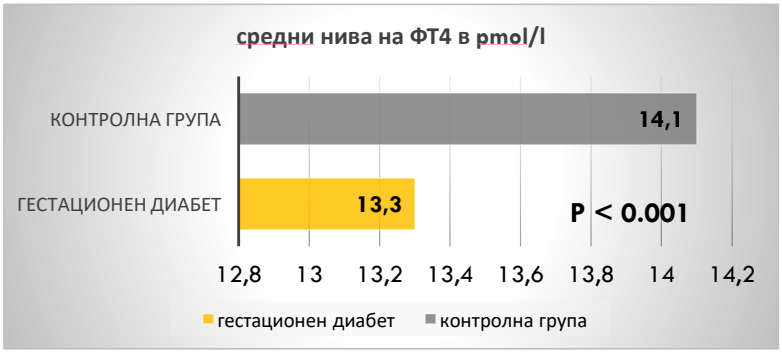
Установи се, че серумните нива на TSH в групата на пациентките с доказан гестационен диабет, независимо от времето на установяването му (I-ви или II-ри триместър на бременността са с по-висока медиана спрямо контролите (2,5 mIU/L спрямо 1,6 mIU/L ($p<0,001$) (фиг.24).

Фигура 24. 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.25).

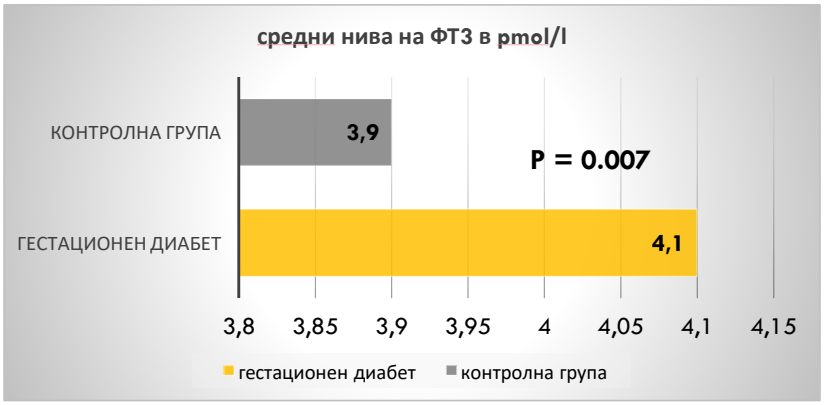
Фигура 25. Графично представяне на сравнителния анализ на средните стойности на серумните нива на FT4 в двете групи пациентки



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 Т3 се извършва от щитовидната жлеза, останалите 80% се получават от екстратиреоидната конверсия на тироксин (Т4) в Т3, която се медиира или от йодотиронин-дейдиодиназа 1, или 2 (D1 и D2). За разлика, Т4 се произвежда изключително в щитовидната жлеза.

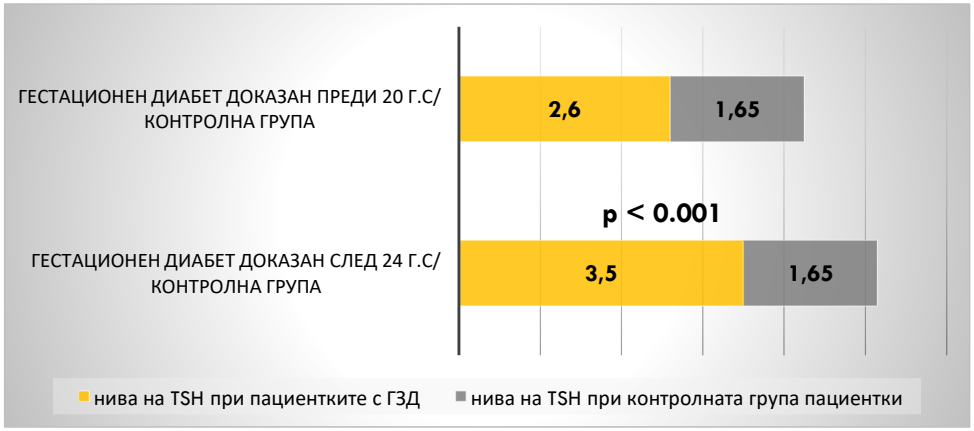
Фигура 26. Графично представяне на средните стойности на нивата на FT3, при случаите с по-висока медиана (4,1 спрямо 3,9 при контролите);



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).

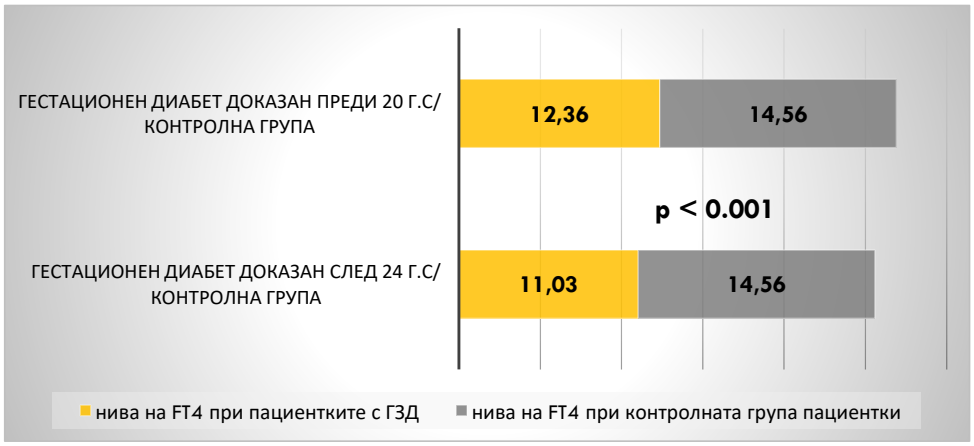
Средната стойност на ТСХ при пациентките с гестационен захарен диабет, независимо от времето на установяването му (I-ви или II-ри триместър на бременността) са по-високи от средните стойности на ТСХ при пациентките от контролната група.

Фигура 27. 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.

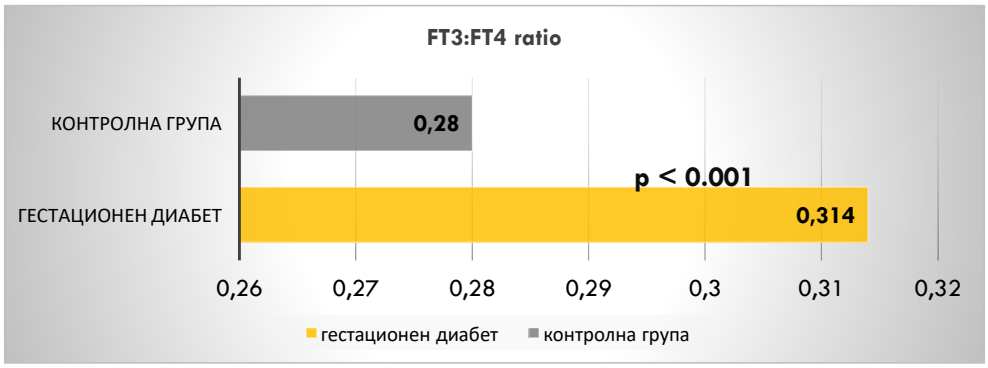
Фигура 28. Сравнение на серумните нива на FT4, определени в различни срокове на бременността при пациентките с GDM спрямо контролната група



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 Т3 индуцира ендогенната глюкозна продукция.

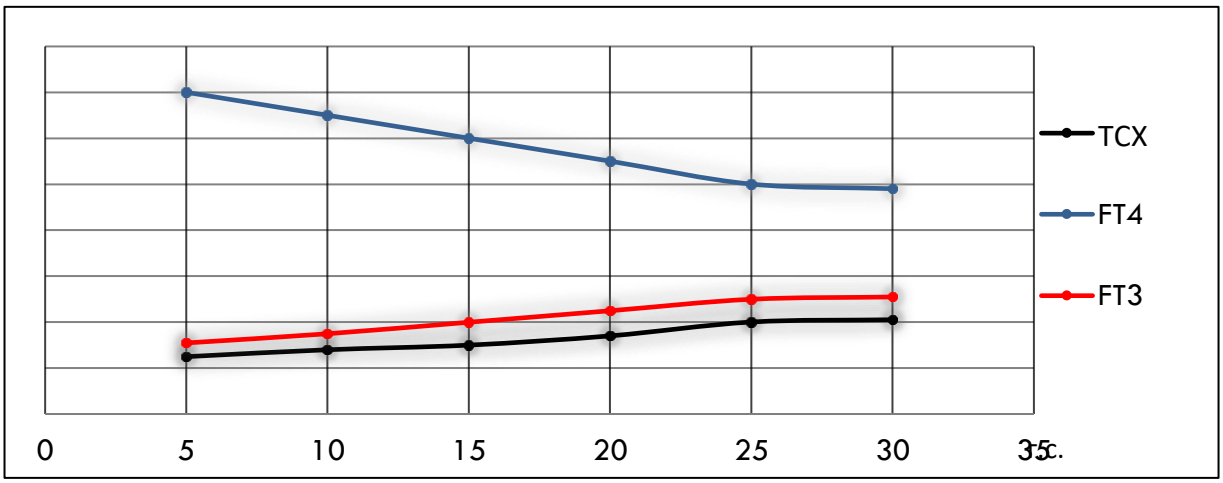
От направения анализ става ясно, че при пациентките с гестационен захарен диабет се наблюдава по-високо съотношение на FT3: FT4 **(p<0,001)**.

Фигура 29. 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 30. 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 31. ROC крива демонстрираща специфичност и чувствителност на TSH за поставяне на диагноза GDM

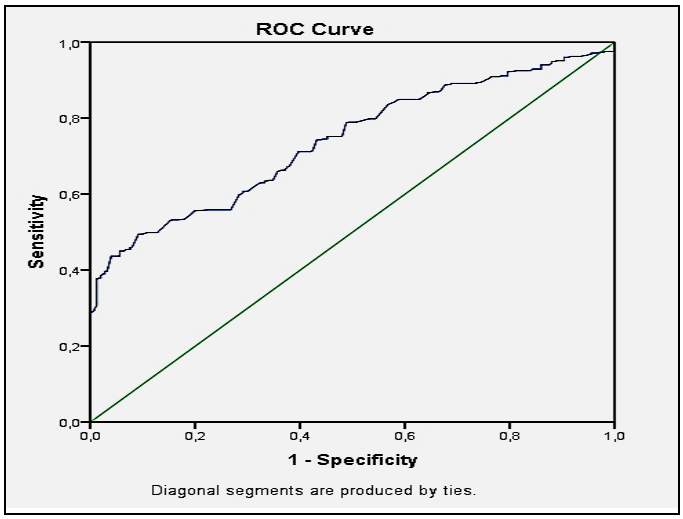


Таблица 17. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на TSH като предиктор за поставяне на диагноза GDM.

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

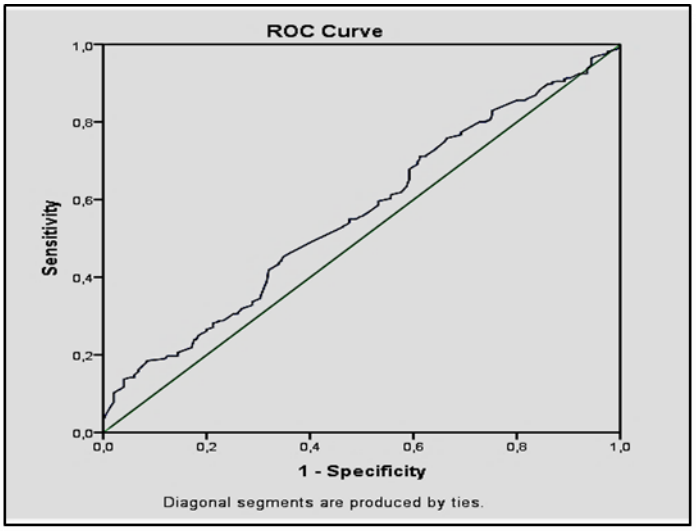


Таблица 18. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя FT3 като предиктор за поставяне на диагноза GDM.

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

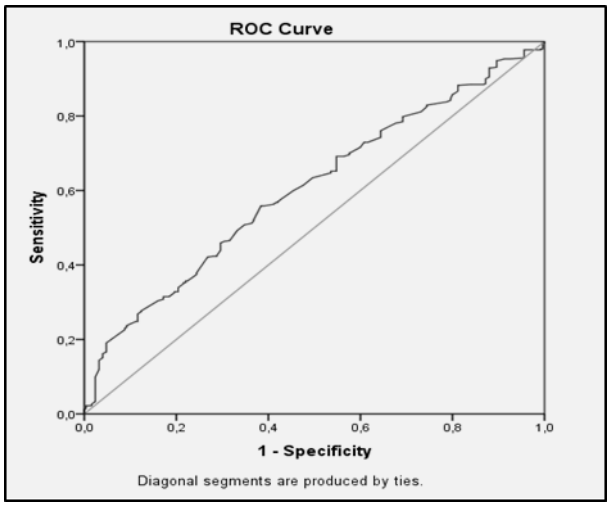


Таблица 19. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателят FT4 като предиктор за поставяне на диагноза GDM.

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

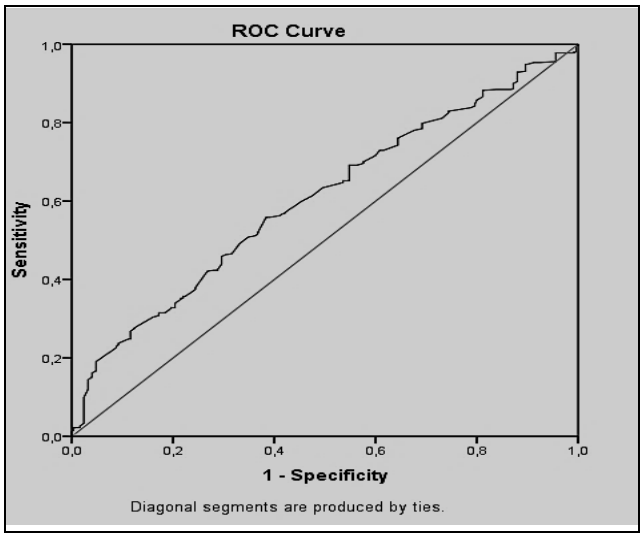


Таблица 20. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на съотношението FT:FT4 като предиктiwno за поставяне на диагноза GDM.

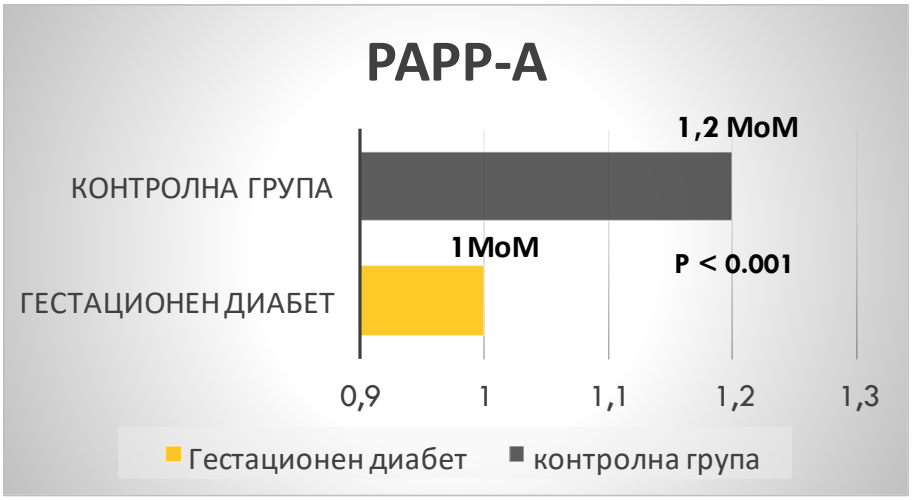
Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Cutoff	AUC (95% CI)	*p*-value
FT3:FT4 ratio	59	57.2	0.291	0.615 (0.573–0.657)	<0.001

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

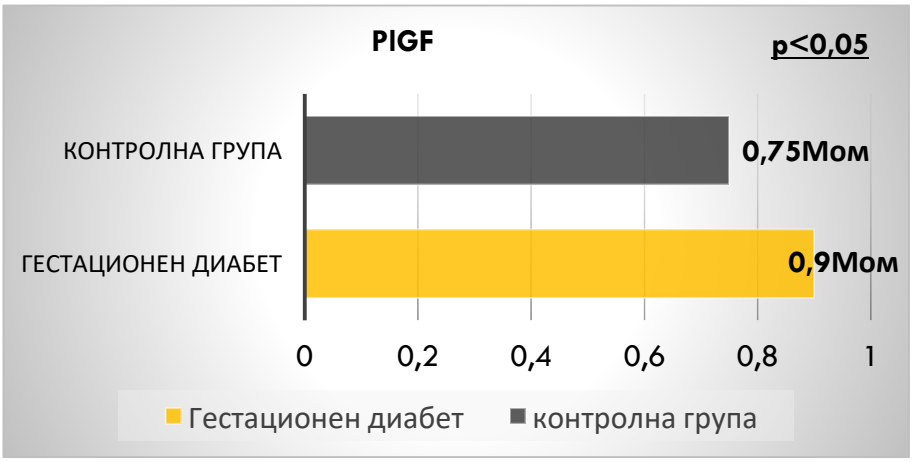
При всички бременни жени проследявани в САГБАЛ „Д-р Щерев“ в полза на скриниг за анеуплоидии се изследват серумни нива на плацентарни маркери като PlGF, PAPP-A, hGT. Изследването се осъществява в периода 10-13г.с., като стойностите на маркерите са представени като multiples of the median (MoM), след 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 35. 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 36. 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.

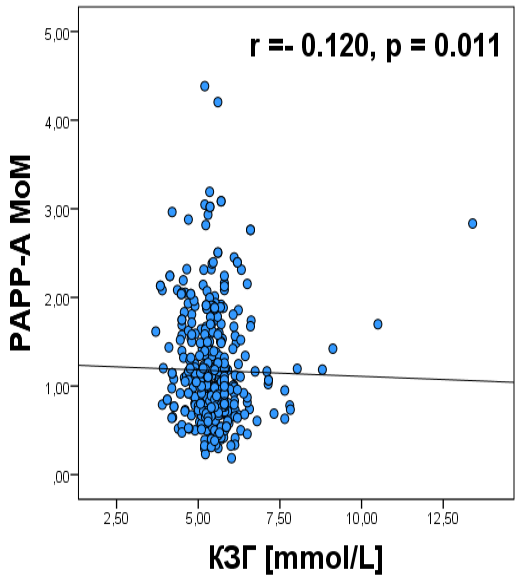
Таблица 21. Корелационни зависимости между нива на PAPP с показателите на глюкозния профил при здрави контроли и пациенти с гестационен диабет.

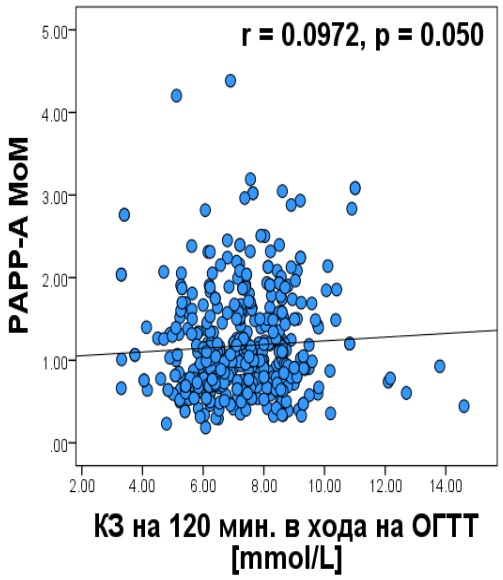
Показатели	Пациенти с ГЗД (n =451)		Контроли (n =250)	
	R	p	r	p
Глюкоза на гладно	- 0.120	0.011 *	0.019	NS
Глюкоза 60 мин. ОГТТ	0.133	0.005*	-	-
Глюкоза 120 мин. ОГТТ	0.160	<0.001*	-	-
HbA1c	- 0.140	0.003*	-	-

**Статистически значима корелация.*

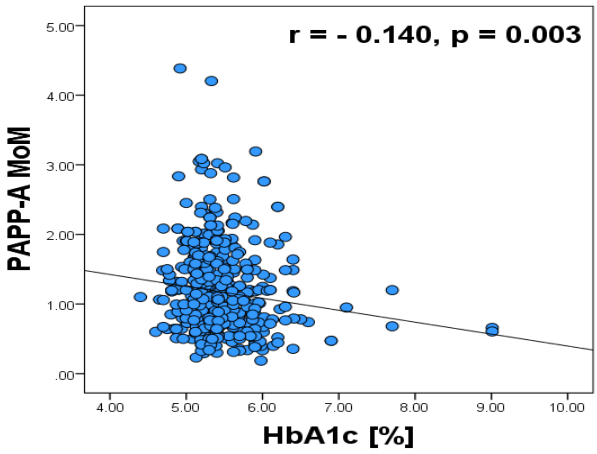
В групата на пациентките с GDM, серумната концентрация на PAPP-A корелира отрицателно с гликемията на гладно. Значимостта на корелацията се губи на 60 мин, а отново статистически значима, но вече положителна е корелацията между с PAPP-A и глюкозното ниво на 120 мин. в хода на ОГТТ. Регистрира се и достоверна отрицателна корелация на PAPP-A с нивата на гликирания хемоглобин.

Фигури 37 и 38. Графично представяне на корелационните зависимости между серумните нива на PAPP-A и кръвната захар в хода на ОГТТ.





Фигура 39. 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).

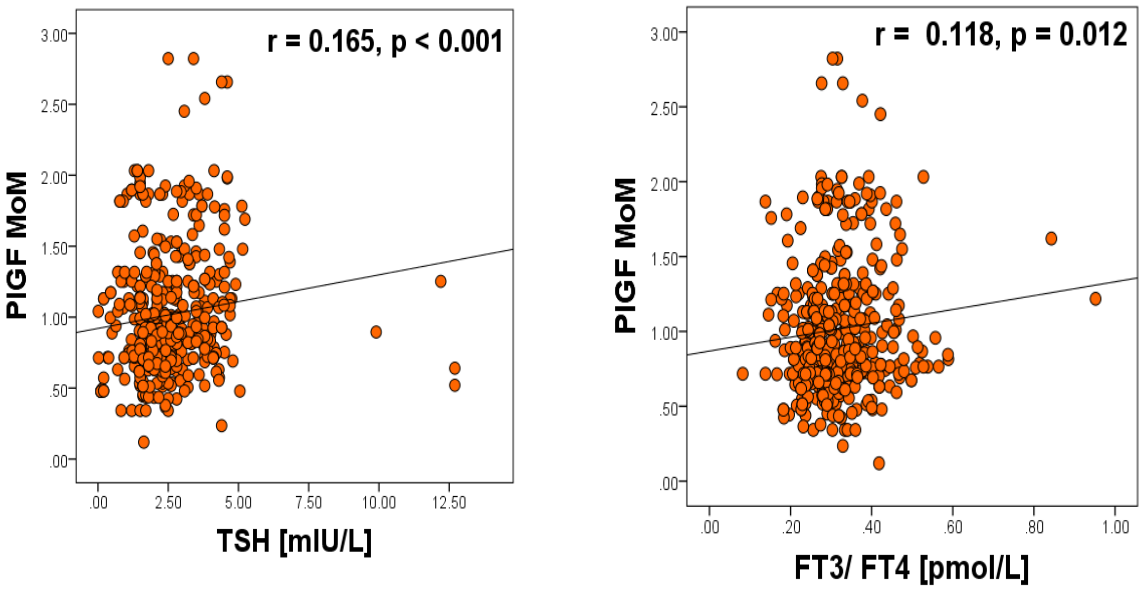
Таблица 22. Корелационни зависимости между нивата на PlGF и нива на кръвната захар, гликиран хемоглобин, показателите за тиреоидна функция и антропометричният показател ИТМ, при здрави контроли и пациенти с гестационен диабет

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.*

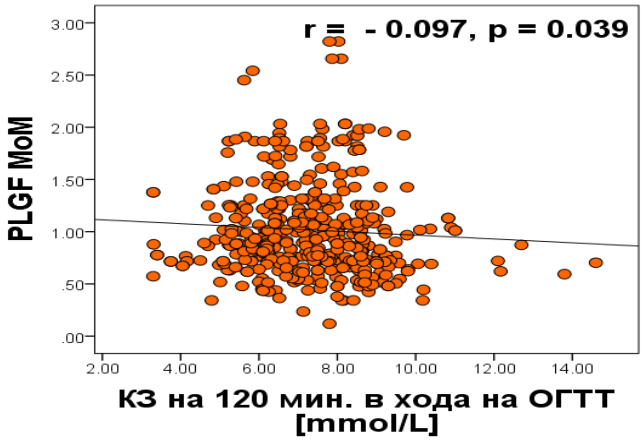
В групата на пациентките с гестационен диабет, серумните нива на плацентарният растежен фактор показват значима положителна корелация с нивата на TSH. Наблюдава се и достоверна положителна корелация между PlGF и отношението FT3:FT4.

Фигури 40 и 41. Графично представяне на корелационните зависимости между серумните нива на PLGF и TSH, както и на PlGF и съотношението ФТ3:ФТ4.

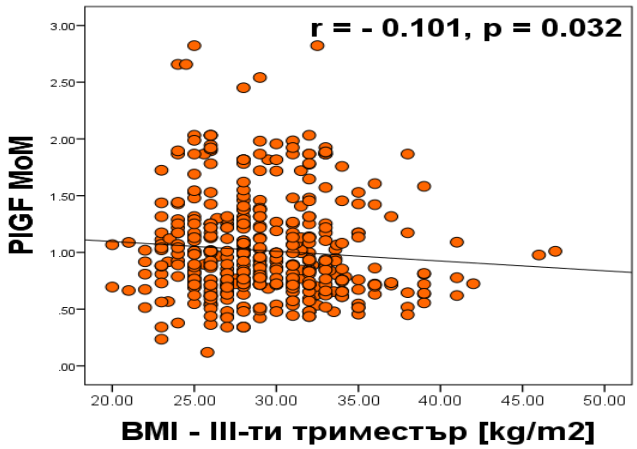


В групата на пациентките с гестационен диабет нивото на PlGF корелира отрицателно с нивата на кръвната захар на 120 мин. в хода на ОГТТ, но не се наблюдава значима корелация глюкозата на 0 и 60 мин.

Фигура 42. Графично представяне на корелационните зависимости между серумните нива на PLGF и кръвна захар на 120 мин. в хода на ОГТТ.



Фигура 43. 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).

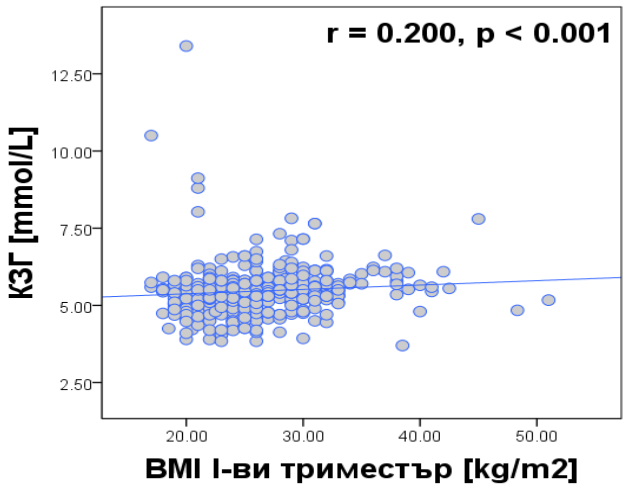
За оценка на съществуване на връзка между показателя кръвна захар на гладно и серумните нива на тиреоидните хормони, както и анропометричният показател ИТМ, беше направен корелационен анализ и по отношение на посочените показатели при двете групи пациентки.

Таблица 23. 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 44. 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

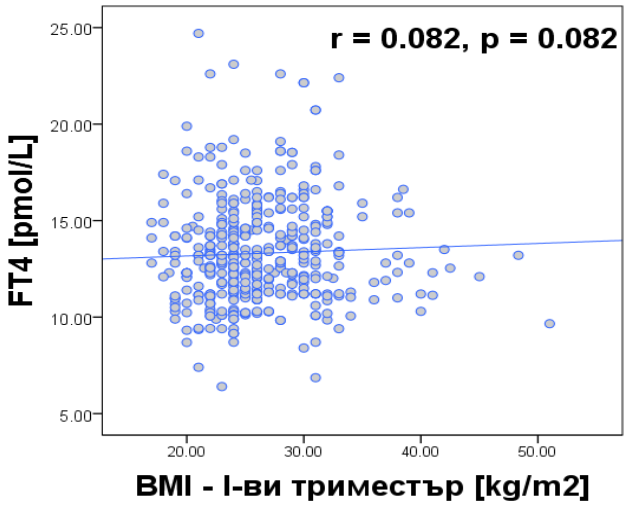
ясно, затлъстяването повлиява съществено дейодиназната активност, респективно има отношение към промяна в нивата на тиреоидните хормони. Поради това бяха оценени и корелационните зависимости между антропометричния показател BMI в първи триместър спрямо нивата на последния в трети триместър и серумните нива на глюкоза на гладно, TSH, FT4, FT3, гликиран хемоглобин при здрави контроли и пациенти с гестационен диабет

Таблица 24. 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 45. 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 46. 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.

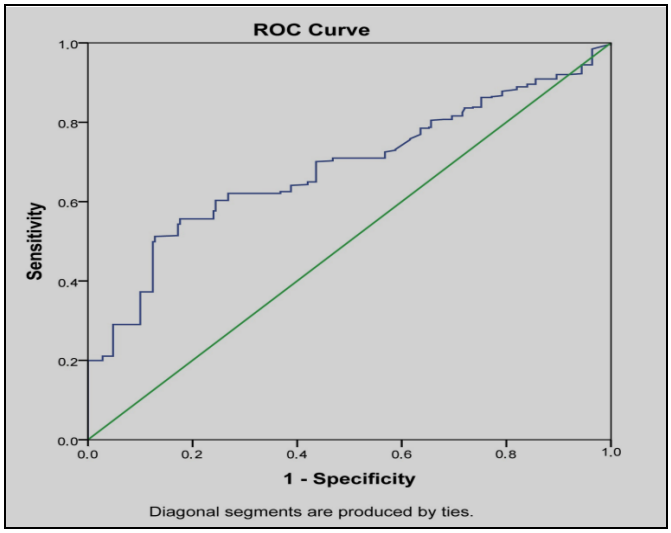


Таблица 25. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя PlGF като предиктор за поставяне на диагноза GDM.

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

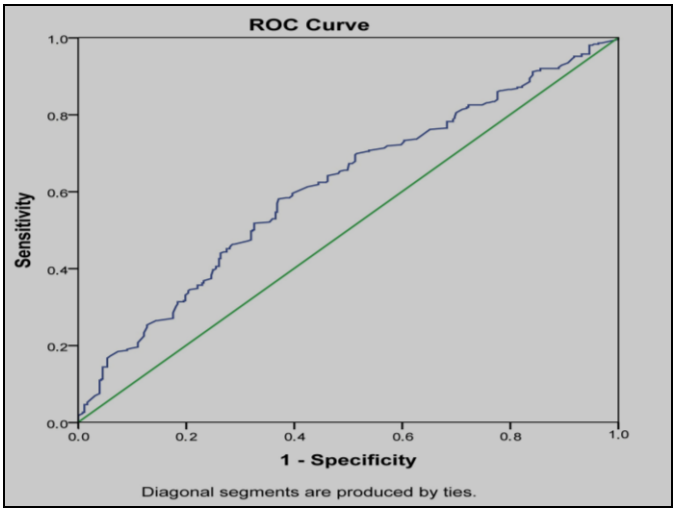


Таблица 26. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателят PlGF като предиктор за поставяне на диагноза тиореоидна дисфункция.

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

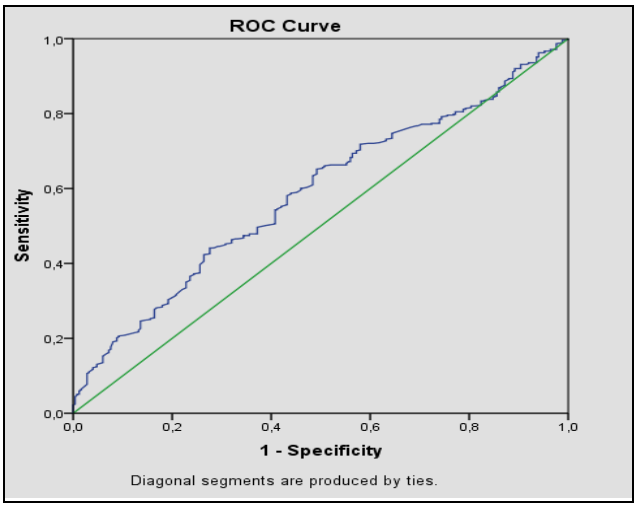


Таблица 27. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя PAPP-A като предиктор за поставяне на диагноза GDM.

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

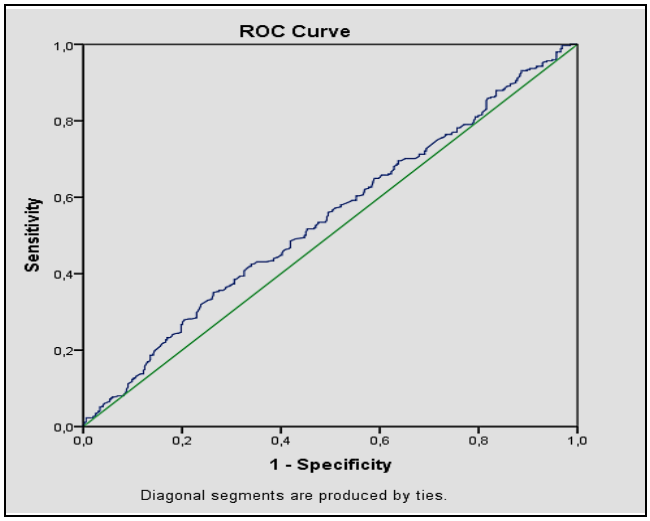


Таблица 28. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя PAAP-A като предиктор за поставяне на диагноза тиреоидна дисфункция

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 29. Майчини харакретистики и биохимични показатели

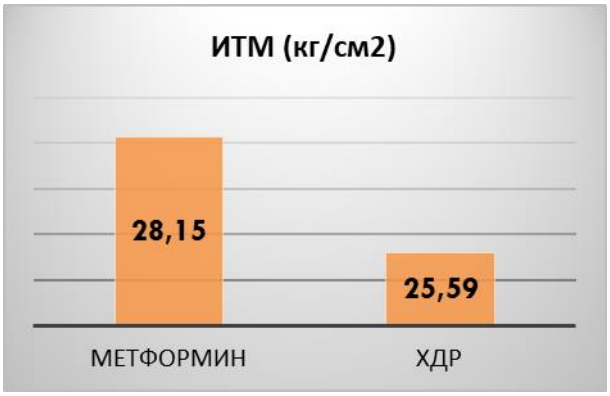
Майчини характеристики	**Metformin group (n=104)**	**Insulin group (n=34)**	**ХДР group (n=313)**	**p-value Metformin vs. Insulin**	**p-value Metformin vs. ХДР**
Възраст в години	36.8±4.9	34±3.8	35.13±4.3	**0.01***	**0.02**
ИТМ, kg/cm^2 (1ви триместър)	28.15±5.351	27.17±5.21	25.59± 5.81	NS	**<0.01***
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***

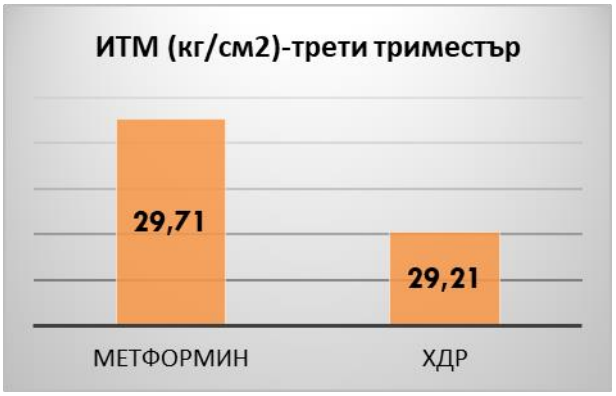
Съкращения: ХДР- хранително-двигателен режим, ART, Assisted Reproductive Technology; ИТМ- индекс на телесна маса; КЗГ- кръвна захар на гладно

*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 50 и 51. 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 52 и 53. Графично представяне на сравнителния анализ на гликирания хемоглобин при пациентките с GDM лекувани посредством ХДР и Метформин.





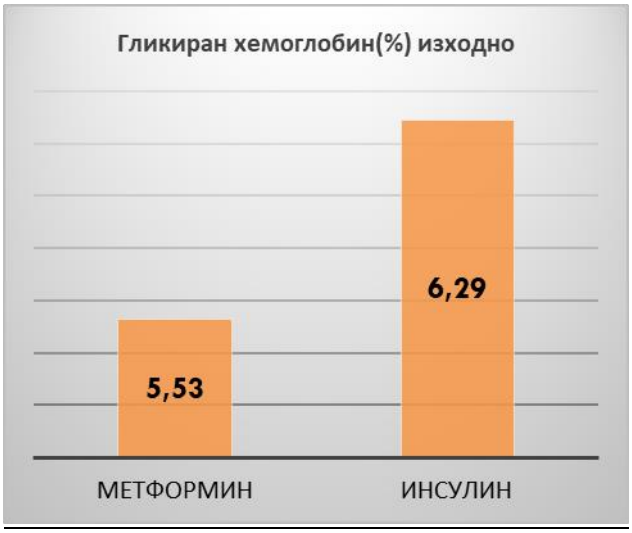
Средният изходен гликиран хемоглобин при пациентките, при които се е наложило добавяне на перорална терапия е по-висок (независимо от нормалната референтна стойност) от този, при пациентките, успели да поддържат адекватен контрол на кръвната си захар само на фона хранително-двигателен режим (ХДР)- $p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

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 54 и 55. Графично представяне на сравнителния анализ на гликирания хемоглобин при пациентките с GDM лекувани посредством инсулин и Метформин.

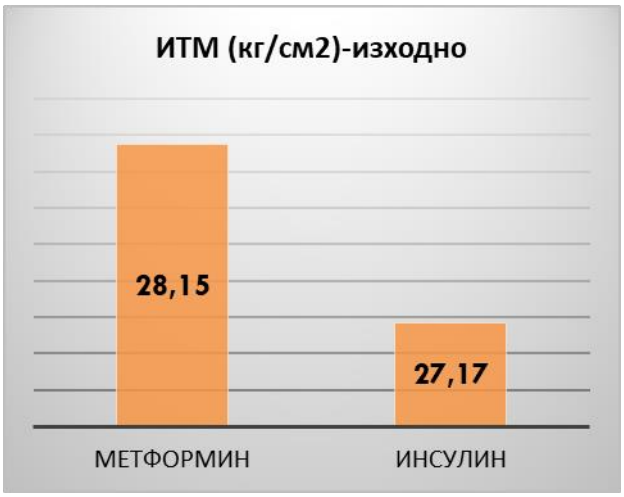


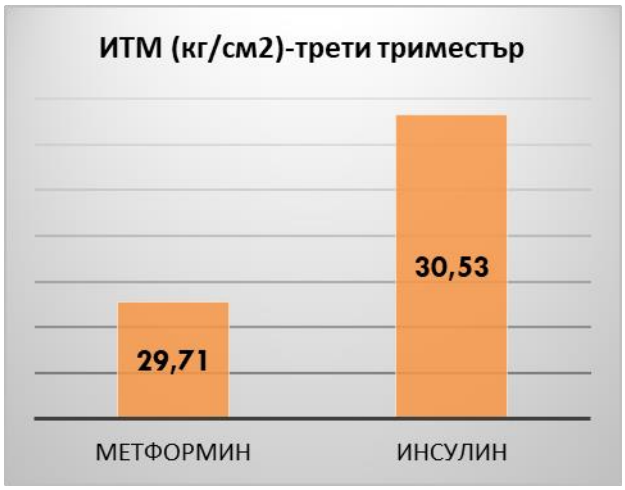


Изходният гликиран хемоглобин на пациентките, при които се е наложило включване на терапия с инсулин, очаквано е по-висок. В хода на бременността и проведеното лечение, пациентките, които са били на терапия с метформин, показват по-ниски стойности на гликираният хемоглобин - $p < 0,01$. Това до някъде 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 56 и 57. 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.

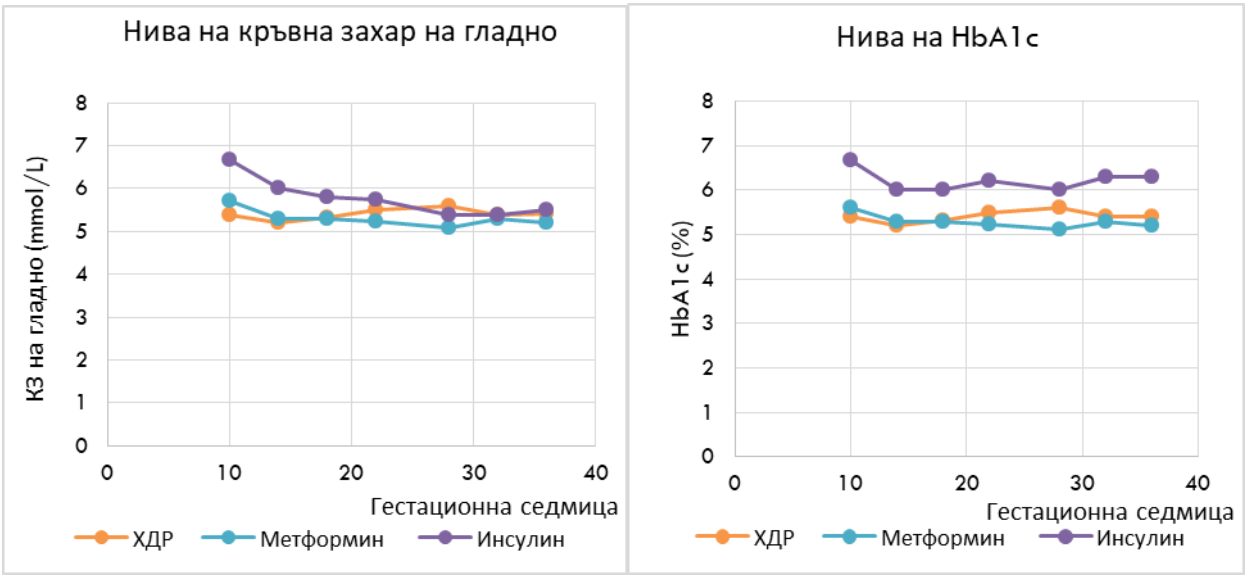
Фигури 58 и 59. Графично сравнение на средните стойности на кръвната захар на гладно при пациентките с GDM лекувани с Метформин, спрямо тези провеждащи детолечение и инсулинолечение.





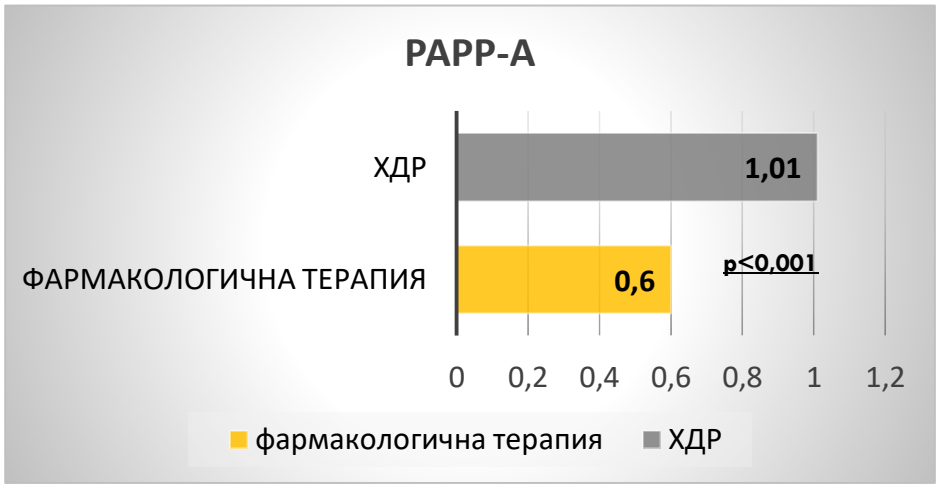
При проследяване на стойностите на кръвната захар и гликирания хемоглобин в динамика, в хода на бременността, на базата на ежемесечно провеждани изследвания, както и самоконтрол в домашни условия, пациентктите с GDM, лекувани с метформин, показват по-добри резултати по отношение на гликемията.

Фигури 60 и 61. Графично представяне на динмиката в стойностите на кръвната захар и гликирания хемоглобин при пациентките с GDM лекувани посредством ХДР, Метформин и инсулин.

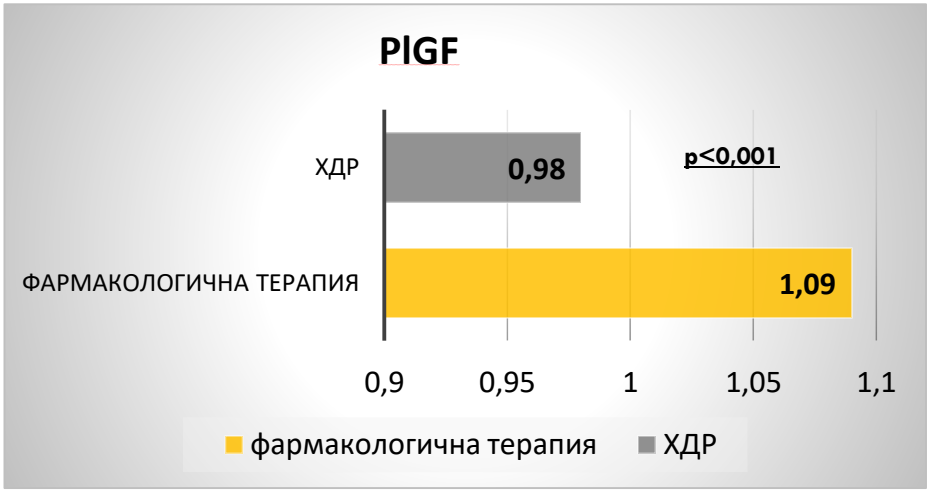


Направен беше допълнителен вътрегрупов анализ по отношение на средните стойности на плазма-асоцирания протеин PAAP-A и PlGF при пациентките провеждащи ХДР и съответно фармакологична терапия. Резултатите показват, че пациентките, при които се е наложило включване на медикаментозно лечение за регулиране 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 62. Графично представяне на средните стойности на PAPP-A при пациентките с GDM , провеждали фармакологично лечение, спрямо тези лекувани посредством ХДР.



Фигура 63. 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 64. ROC крива демонстрираща специфичност и чувствителност на PAPP-A за прогноза на нуждата от фармакологична терапия при пациентки с GDM

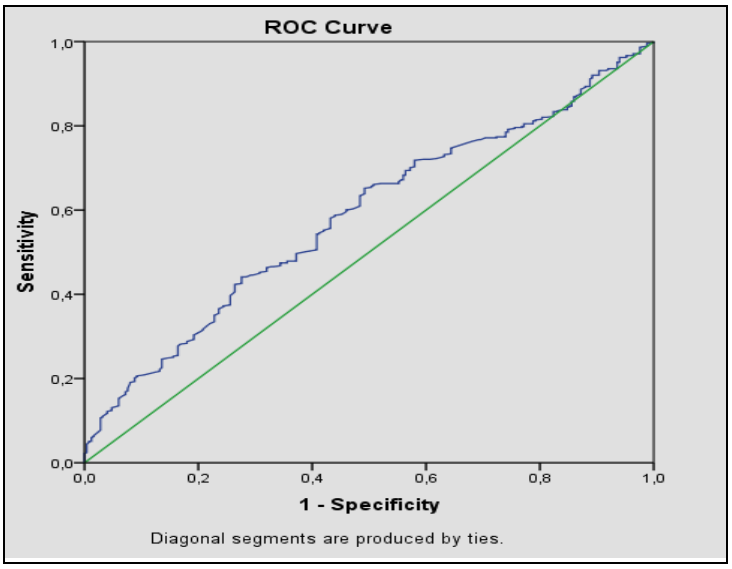


Таблица 30. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя PAAP-A като предиктор за риска от необходимостта от фармакологична терапия при пациентки с GDM.

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

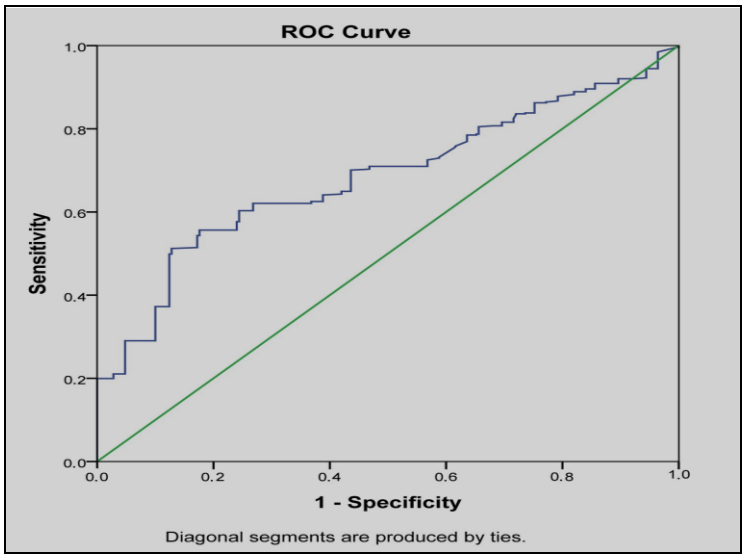


Таблица 31. Специфичност, чувствителност, cutoff value, и площ под кривата (AUC) за оценка на показателя PlGF като предиктор за риска от необходимостта от фармакологична терапия при пациентки с GDM.

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.

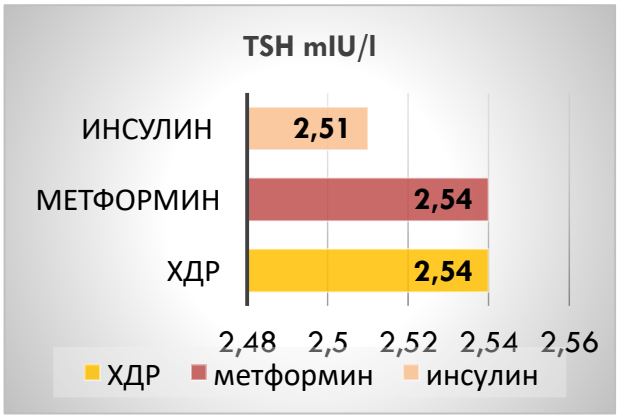
Таблица 32. Изход от бременността и неонатални характеристики

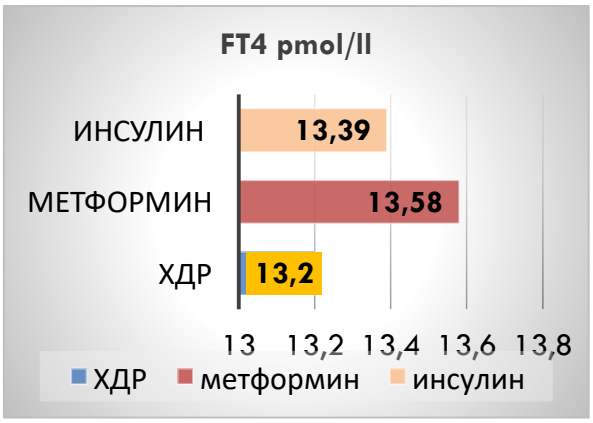
	Metformin group (n=104)	**Insulin group (n=34)**	**ХДР group (n=313)**	**p-value Metformin vs. Insulin**	**p-value Metformin vs. ХДР**
Начин на раждане (%)				NS	NS
Vaginal	21 (30.0%)	8 (20.0%)	36 (29.3%)		
Cesarian section	50 (70.0%)	32 (80.0%)	87 (70.7%)		
Гестационна седмица при раждането (г.с.)	38.2±1.2	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***	-

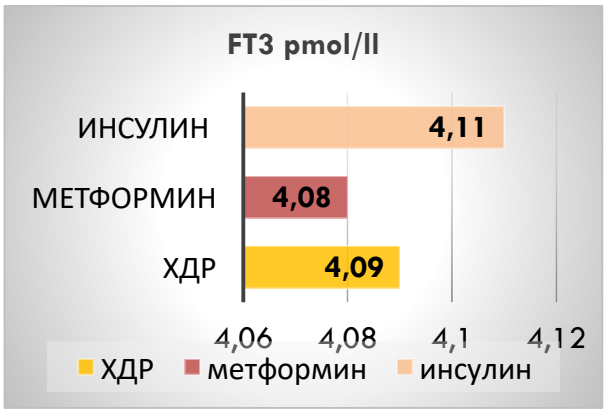
*Statistically significant difference

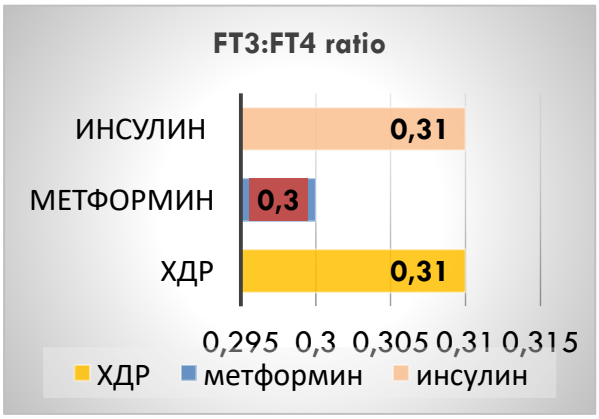
Средните стойности на тиреоидните хормони в трите подгрупи пациентки с GDM, обособени от разликите в антихипергликемичната терапията не показват съществени различия

Фигури 66, 67, 68 и 69. Графично представяне на средните стойности на TSH, FT4, FT3 и съотношението FT3:FT4 при при трите подгрупи пациентки с GDM.



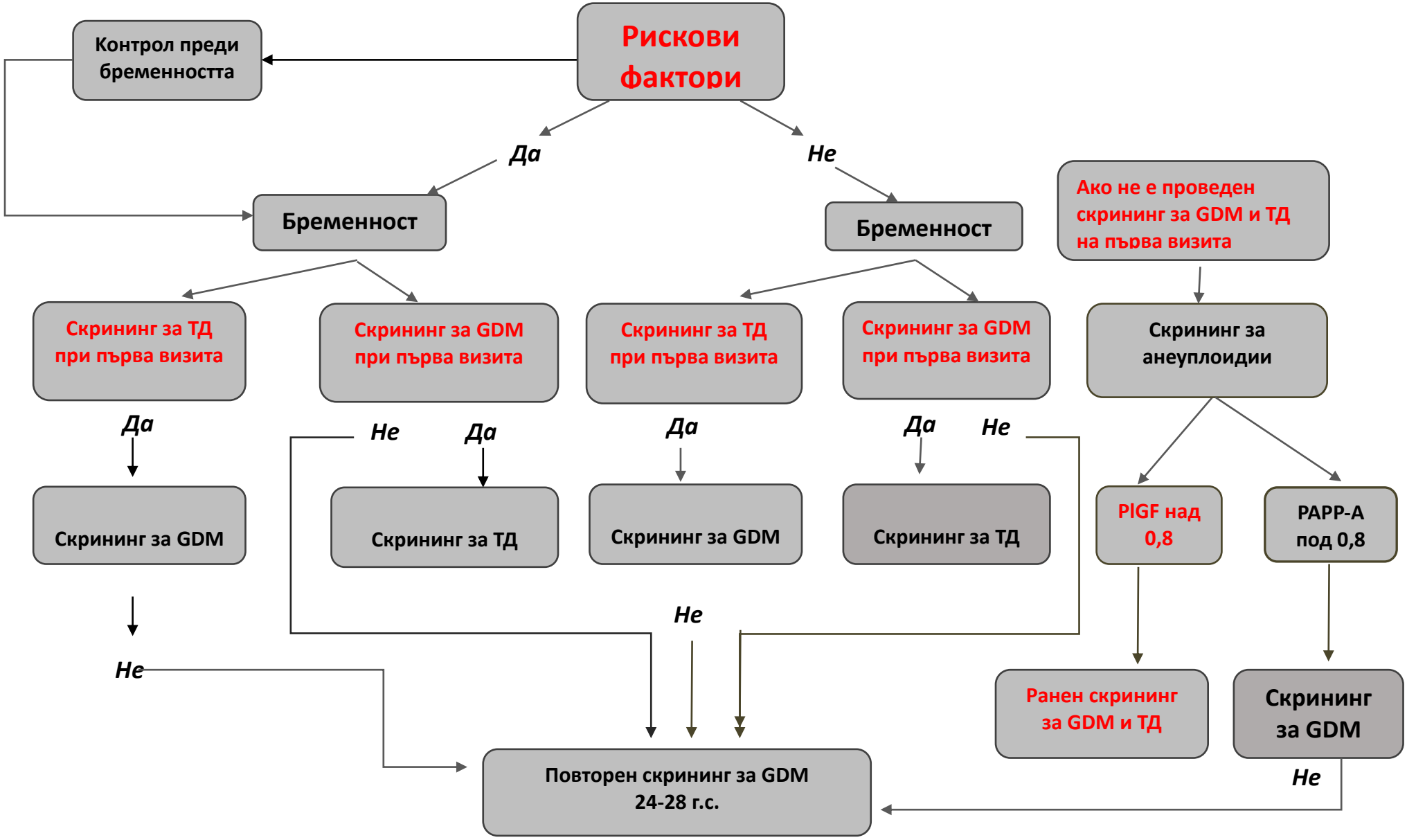






Разгледани общо и сравнени с контролната група (както вече беше описано), обаче пациентките с GDM, показват по-високи нива на TSH, FT3, по-високо съотношение FT3:FT4 и по-ниски средни стойности за FT4.

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 зареждането 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 ТСХ се различават от фиксираните граници препоръчани от АТА 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 Т3 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-асоцииранияят 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 преекламсия, 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 **TCX 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..

БИБЛИОГРАФСКА СПРАВКА

---

1. Лозанов Б. (ред), Ендокринология, София, 2000
2. Българско дружество по ендокринология. Препоръки за добра практика по Тиреоидни заболявания, София, 2019,14
3. Борисова, Анна-Мария И., Иванова, Людмила Б., Трифонова, Бояна и сътр. Уринна йодна концентрация, TPOAb, тиреоидни хормони при бременни българки – резултати от скринингово проучване. Ендокринология, брой 3,2020
4. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum, 2017, ATA
5. Lazarus J., Thyroid function in pregnancy- British Medical Bulletin, 2011 ; 1; 137-148
6. De Groot L., Abalovich M., Alexander Erik K. et al: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum, An Endocrine society clinical practice guideline. Journal of endocrinology and Metabolism 2012, 97 2543-2565
7. Lazarus J, Brown R., Daumerie Chantal et al, European Thyroid Association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children, European thyroid Journal 2014 3 76-94.
8. ACOG Practice Bulletin 2020 on Thyroid Disease in Pregnancy:
9. Onyebuchi Okosieme, Jackie Gilbert, Prakash Abraham, et.al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee, Clinical Endocrinology (2015), 0, 1–10
10. Gilles Russ, Steen J. Bonnema, Murat Fark Erdogen et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thuroid J, 2017 sept;6(5);225-237
11. Stine Linding Andersen, Stig Andersen.Turning to Thyroid Disease in Pregnant Women. Eur Thyroid J 2020;9:225–233

12. Marco Medici, Tim Korevaar , W Edward Visser et al: Thyroid function in pregnancy:What is normal?, Clinical Chemistry, 61: 5, 2015

13. Argatska A., Nonchev B, Orbetzova M et al. Postpartum thyroid dysfunction in women with autoimmune thyroiditis. Gynecological endocrinology, Vol 32, 2016, issue -5

14. Korevaar T., Medici M., Theo Visser et al. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. Nat Rev. Endocrinol. 2017 Oct; 13(10);610-622

15. Korevaar T, Steegers EA., De Rijke YB. et al. Placental Angiogenic Factors Are Associated With Maternal Thyroid Function and Modify hCG-Mediated FT_4 Stimulation J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(10):E1328-E1334.

16. Korevaar T, Steegers EA, de Rijke YB et al. Placental angiogenic factors are associated with maternal thyroid function and modify HGT-mediated FT4 stimulation. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(10): E 1328-1334

17. Yang J, Zhang Y., Ziquan Cao et al. Anti-VEGF and anti-VEGF receptor-induced vascular alteration in mouse healthy tissue. Proc Natl Acad Sci USA, 2013,2;110

18. Kamba J, Tham W., Hashisume H. et al, VEGF- dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. Am J Physiol Heart Cric Physiol 2006

19. Levine RS, Vatten L., Horovitz G. et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like thyrosine kinase 1 and the risk reduced thyroid function: Nested case-control and population based study, BMJ 2009,339

20. Ali KZM, Graham J. Burton, Ali M. Al-BinAli et al. Concentration of free vascular endothelial growth factor and its soluable receptor, sFlT-1 on the mathernal and fetal circulation on normal term pregnant at high and low altitudes. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25; 2066-2070

21. Rodien P, Jordan N, Lefevre A et al . Abnormal stimulation of thyrotropin receptor during gestation, 2004, Hum Reprod Update 10,95-105

22. Harun DüğeroğluI , Murat ÖzgenoğluII. Thyroid function among women with gestational trophoblastic diseases. A cross-sectional study . Sao Paulo Med J. 2019; 137(3):278-83

23. Jennifer M. Yamamoto, Amy Metcalfe, Kara A. Nerenberg et al.Thyroid function testing and management during and after pregnancy among women without thyroid disease before pregnancy. CMAJ. 2020 Jun 1; 192(22): E596–E602.

24. Shigeo Iijima. Pitfalls in the assessment of gestational transient thyrotoxicosis. Gynecological endocrinology. Vol 36, 2020- issue 8
25. Shruti G Mehta, Alaknanda Atara, Apeksha Teraiya et al. Diagnostic and prognostic significance of serum beta hCG level in various gestational trophoblastic diseases. International Journal of Clinical and Diagnostic Pathology 2021; 4(2): 05-08
26. Mariacarla Moleti, Maria Di Mauro, Giacomo Sturniolo et al. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. Journal of Clinical & Translational Endocrinology 16 (2019) 100190
27. Jennifer M. Yamamoto, Amy Metcalfe, Kara A. Nerenberget al. Thyroid function testing and management during and after pregnancy among women without thyroid disease before pregnancy. CMAJ June 01, 2020 192 (22) E596-E602
28. Uğur Atmaca, Mehmet Aral Atalay, Necati Özçimen et al. Investigating Maternal Serum Thyroid Hormone, Beta-Human Chorionic Gonadotropin (Beta-HCG) and Free Beta-HCG Levels in Hyperemesis Gravidarum. Erciyes Med J 2015; 37(4): 128-32
29. Cheng-Yi Chen,Chie-Pein Chen, and Kwang-Huei Lin. Biological Functions of Thyroid Hormone in Placenta. Int J Mol Sci. 2015 Feb; 16(2): 4161–4179
30. Luis Felipe Falla Zuñiga ,Yhoiss Smiht Muñoz, Maria Carolina Pustovrh. Thyroid hormones: Metabolism and transportation in the fetoplacental unit. Mol Reprod Dev. 2022;89:526–539
31. Eerdekens, Johan Verhaeghe, Veerle Darras, Gunnar Naulaers et al. The placenta in fetal thyroid hormone delivery: from normal physiology to adaptive mechanisms in complicated pregnancies. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine 2019, ISSN: 1476-7058 (Print)1476-4954
32. Caroline T. Nguyen, Elizabeth B. Sasso, Lorayne Barton. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. Clin Diabetes Endocrinol. 2018; 4: 4.
33. Ramezani Tehrani, Sima Nazarpour, Samira Behboudi-Gandevan. Isolated maternal hypothyroxinemia and adverse pregnancy outcomes: A systematic review. Journal of

Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, Volume 50, Issue 7, September 2021, 102057

34. Oguz A, Tuzum D., Sahin M. et al. Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-defficient area. Gynecol Endocrinol, 2015: 31; 792-795, doi: 10.3109/09513590.2015.1054801
35. Nora K. Mooga, Sonja Entringera, Christine Heim et al. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. Neuroscience. 2017 February 07; 342: 68–100
36. Stine Linding Andersen, Stig Andersen, Zeyan Liew. Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Neuropsychological Performance of the Child at 5 Years of Age. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Feb; 103(2): 660–670
37. Jae Hoon Chung. Recent Issues Related to Thyroid Disease in Pregnancy. Int J Thyroidol 2020 November 13(2): 85-94
38. K Chau, A Hennessy, A Makris. Placental growth factor and pre-eclampsia . Journal of Human Hypertension (2017) 31, 782–786.
39. Vaidya B, Anthony S, Bilous M et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding. J Clin E Endocrinol Metab. 2007;92:203–207
40. Marco Medici, Tim I.M. Korevaar, W. Edward Visser, et al. Thyroid function in pregnancy:What is normal?, Clinical Chemistry, 61:5, 2015
41. Veltri Flora, Poppe Kriss. Variables contributing to thyroid (dys)function in pregnant woman: More than thyroid antibodies? Eur. Thyroid J, 2018
42. Mannisto T., Surel AM, Ruokonen A et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentration in a thyroid antibody negative pregnant population. Thyroid 2011, 21, 291-298
43. Nnn Lepez T, Mado Vandewoestyne, Shahid Hussain et al. Fetal microchimeric cells in blood of women with an autoimmune thyroid disease. Plos One 2011: 6 e 29646.
44. Wiersinga WM . 2013. Smoking and thyroid. Clin Endocrinol. (Oxf), 2013: 79: 145-151

45. Poppe K., Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P.,et al. Management of hyperthyroidism in pregnancy. Result of a survey among members of the European Thyroid Association ,2012, Eur. Thyroid, 1; 34-40
46. Y. Ozarda, K. Sikaris, Joseph Macri. Distinguishing reference intervals and clinical decision limits - A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. Crit rev Clin Lab. Sep.55(6):420-431, 2018
47. http://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-committees/c-stft/
48. Jonklaas J; Razvi S. Reference intervals in the diagnosis of thyroid dysfunction: treating patients not numbers. The Lancet Diabetes & Endocrinology, vol, 7, June 2019.
49. Yonghong Sheng , Dongping Huang, Shun Liu, et al. Reference Intervals of Thyroid Hormones and Correlation of BMI with Thyroid Function in Healthy Zhuang Ethnic Pregnant Women; lBioMed Research International;Volume 2018, Article ID 2032413
50. Lican Han, Wei Zheng, Yanhong Zhai, et.al. Reference intervals of trimester-specific thyroid stimulating hormone and free thyroxine in Chinese women established by experimental and statistical methods. J Clin Lab Anal. 2018;32:e22344.
51. Li C, Zhongyan Shan, Jinyuan Mao, et al. Assessement of thyroid function during first trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during first trimester in Chinese pregnant woman. J Clin Enodcrinol Metab. 99, 73-79. 2014
52. Panesar NS, CY Li, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. Ann Clin Biochem. 2001; 38:329-32
53. Ali Bernard Khalil et al. Trimester specific reference ranges for serum TSH and free T4 among United Arab Emirates pregnant women. 2018. Practical Lab Medicine 12.
54. Carmen Castillo, Nicole Lustig, Paula Margozzini, et al. Thyroid-Stimulating Hormone Reference Range in the First Trimester of Pregnancy in an Iodine-Sufficient Country. Endocrinol Metab 2018;33:466-472
55. Pedro Weslley Rosario, Arthur Cezar Malard Xavier, Maria Regina Calsolari. TSH reference values for adult Brasilian population. Arq Bras Endocrinol Metabol.2010; 54:603: 606
56. Rosario PW, Purisch S. Thyroid dysfunction in pregnancy: definition of TSH cut-off should precede the decision of screening in low-risk pregnant women. Gynecol Endocrinol. 2011; 27: 205-208
57. Negro R, Shwartz A., Gismondi R. et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody

negative women with TSH levels between 2,5 and 5,0 in the first trimester of pregnancy . 2010; 95:E44-8

58. Rosario PW, Carvalho M., Calsolari MR. TSH reference values in the first trimester of gestation and correlation between maternal TSH and obstetric an neonatal outcomes: a prospective Brazilian study. Arch Endocrinol Metab 2016; 60/4

59. Rajesh Rajput, Bhagat Singh, Vasudha Goel, Amit Verma. Trimester-specific reference interval for thyroid hormones during pregnancy at a Tertiary Care Hospital in Haryana, India. Indian J Endocrinol Metab. 2016 Nov-Dec; 20(6): 810–81

60. Mannisto T. et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentration in a thyroid antibody negative pregnant population. 2011. Thyroid 21, 291-298

61. Oktay Bulur, Zeliha Atak, Derun Taner Ertugrul.Trimester-specific reference intervals of thyroid function tests in Turkish pregnants. Gynecological Endocrinology 2019. doi.org/10.1080/09513590.2019.1666817

62. M Kimura , N Amino, H Tamaki et al. Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity. J Clin Endocrinol, 1993

63. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4464–4472.

64. Zhang Y, Dai X, Yang S et al. Maternal low thyroxin levels are associated with adverse pregnancy outcomes in a Chinese population. PLoS One. 2017;12(5):e0178100.

65. Yang S, Shi FT, Leung PC, et al. Low thyroid hormone in early pregnancy is associated. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):4237–4243

66. Minghan Jia, Janxin Wu, BoLin et al. Subclinical hypothyroidism increases the risk of gestational diabetes mellitus. Int. J Gynecol Obstet, 2019,Mar, 144(3):239-247

67. Andersen SL , Carlé A, Karmisholt J et al. S. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Neurodevelopmental disorders in children born to mothers with thyroid dysfunction: evidence of fetal programming? Eur J Endocrinol. 2017 Jul;177(1):R27–36. 0804-4643

68. Suvi Turunen, Marja Vääräsmäki, Maarit Leinonen, et al. The Increased Trend of Medical Treatment for Thyroid Diseases during Pregnancy: A 13-Year National Study. Eur Thyroid J 2021;10:230–236
69. Korevaar Tim. The upper limit for TSH during pregnancy:why we should stop using fixed limits of 2.5 or 3.0 mU/l. Thyroid Research. 2018, 11:5, https://doi.org/10.1186/s13044-018-0048-7
70. Nathalie Anne de Oliveira, Annie Schtscherbyna.Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro . Arch Endocrinol Metab. 2018;62/4
71. Korevaar Tim. Levothyroxine overtreatement during pregnancy may decrease offspring thyroid gland volume. Clin Thyroidol 2020;32:372-374
72. Korevaar Tim. Levothyroxine overtreatement during pregnancy is associated with a higher risk of adverse chid mental health outcomes. Clin Thyroidol 2020:32:20-23
73. Българско Дружество по Ендокринология. Препоръки за добра клинична практика при захарен диабет,2019
74. Тодорова Катя. Диабет и бременност 2010
75. Тодорова Катя. Актуални аспекти в етиологията, патогенезата и лечението на гестационният захарен диабет. Мединфо, брой 4/2008
76. Boyadzhieva, M.V., Atanasova I., Zaharieva S. et al., Comparative analysis of current diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. Obstet Med, 2012. 5(2): p. 71-7.
77. Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int J GynaecolObstet 2015;131(Suppl. 3):S173–211
78. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021
79. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-Diabetes Care 2022;46, Supplement_1:S254–S266
80. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.

81. Feig DS, Berger H, Donovan L, et al. Erratum to "Diabetes and Pregnancy": Canadian Journal of Diabetes 2018;42(S1):S255-S282. Can J Diabetes. 2018;42(3):337.

82. Anna-Maria Borissova, Boyana Trifonova, Lilia Dakovska. Cross-sectional Study of Glucose Disturbances of Pregnant Women in Bulgaria. Clinical Medicine Research 2021; 10(1): 9-15

83. Jiwani A, Marseille E, Lohse N et al. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25(6):600–10

84. Caughey AB, Turrentine M. ACOG PRACTICE BULLETIN: Gestational Diabetes Mellitus. Obstetrics and gynecology. 2018;131(2):E49-E64.

85. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC et al. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2020;369

86. Egan AM, Enninga EAL, Alrahmani L, et al. Recurrent Gestational Diabetes Mellitus: A Narrative Review and Single-Center Experience. J Clin Med. 2021;10(4):569. Published 2021 Feb 3. doi:10.3390/jcm10040569

87. Karlsson K. and Kjellman, I. (1972) The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. American Joumal of Obstetrics and Gynaecology, 112, 213-20

88. Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):494.

89. Rajput R, Yadav Y, Nanda S et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus & associated risk factors at a tertiary care hospital in Haryana. Indian J Med Res. 2013;137(4):728-733.

90. Faezeh Kiani et al. The Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences, Vol. 5, No. 4, October 2017

91. Kaaja Risto, Tapani Ronnemaa. Gestational Diabetes: Pathogenesis and consequences to mother and offspring. Rev. Diabet. Stud. 2008: 5(4): 194-202

92. Lindsay RS, Mackin ST, Nelson SM. Gestational diabetes mellitus—right person, right treatment, right time?. BMC medicine. 2017;15(1):1-7.

93. Mazumder, T.; Akter, E.; Rahman, S.M et al. Prevalence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus in Bangladesh: Findings from Demographic Health Survey 2017–2018. Int.

J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 2583.

94. G Abbas Alam Choudhury, V. Devi Rajeswari. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. Biomedicine & Pharmacotherapy.Volume 143, November 2021, 112183

95. Sonagra AD, Biradar SM, K D, et al. Normal pregnancy - a state of insulin resistance. J Clin Diagn Res. 2014;8(11):CC01-3.

96. Plows JF, Stanley JL, Baker PN et al. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2018;19(11):3342.

97. Mariana Petrova Genova, Bisera Dimitrova Atanasova and Katya Nikolova Todorova-Ananieva. Body Mass Index and Insulin Sensitivity/Resistance: Cross Talks in Gestational Diabetes, Normal Pregnancy and Beyond. Chapter, In- book, Intech open, 2018

98. Winkler G., Cseh K, Baranyi E. et al. Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. Diabetes research and clinical practice, vol. 56, issue 2, p-93-99, May 2022.

99. Grisilda V. Bernhardt, Pooja Shivappa, Kavitha Bernhardt et al. Markers of inflammation in obese pregnant women: Adenosine deaminase and high sensitive C – reactive protein. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X 16, 2022 100167

100. Francis EC, Li M, Hinkle SN, et al. Adipokines in early and mid-pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes: a longitudinal study in a multiracial cohort. BMJ Open Diab Res Care 2020; 8:e001333

101. Rodrigo N, Glastras J. S. The Emerging Role of Biomarkers in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. J. Clin. Med. 2018, 7, 120.

102. Buchanan TA, Xiang A, Kios SL, et al. What is Gestational Diabetes Mellitus - Diabetes care 2007; 30 suppl 2:S 105-11

103. BalanJyoti, HyerSterk, Johanson Antoinette et al. The importance of visceral fat mass in obese pregnant woman and relation with pregnancy outcomes. Obstetric Medicine 2014, vol 7(1) 22-25

104. Andreea A. Creanga, Patrick M. Catalano, and Brian T. Bateman Obesity in Pregnancy. N Engl J Med 2022;387:248-59.

105. Shelia G, Beshkenadze M. Body mass of pregnant females, as a risk factor for the development of obstetric complications. Georgian Medical News. 2012;211:14-7

106. Da Yao,Qing Chang,Qi-Jun Wu, Shan-Yan Gao. Relationship between Maternal Central Obesity and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Journal of Diabetes Research Volume 2020, ID 6303820, 12 p.

107. Elard S, at al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetes subjects selected by clinical criteria.Diabetologia 2000:43:250-253

108. Grazianno Di Cianni, Alesandra Chio, Veronica Resi et al. Gestational Diabetes Mellitus: an opportunity to prevent type 2 diabetes and cardiovascular disease in young women. Womaen`s health 2010; 6(1): 97-105

109. Bodmer-Roy S, Morin L, Cousineau J et al. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. Obstet Gynecol. 2012;120(4):746-752.

110. Mayo Karil, Melamed Nir, Vanderberghe Hilde et al. The impact of the international association of diabetes in pregnancy study group criteria for the screening of gestational diabetes. AJOG 2015, vol 212(2): 224

111. VanDorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: Diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH Consens State Sci Statements 2013;29:1–31.

112. Donovan loris, Hartling Lisa, Muise Melanie, et al. Screening test for gestational diabetes: A systematic review for the U.S. preventive services task force. Ann. Intern. Med. 2013; 159(2): 115-122

113. Agarwal MM, Dhatt GS. Fasting plasma glucose as a screening test for gestational diabetes mellitus. Arch Gynecol Obstet 2007;275:81–7. 263.

114. Stuti Bahl, Neeta Dhabhai, Sunita Taneja. Burden, risk factors and outcomes associated with gestational diabetes in a population-based cohort of pregnant women from North India. Bahl et al. BMC Pregnancy and Childbirth (2022) 22:32

115. Davey RX, Hamblin PS. Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. Med J Aust. 2021;174(3):118-121.

116. Lalooha F, Elmizadeh K, Javadi A, et al. Association between abnormal glucose challenge test and pregnancy outcome. J Zanjan Univ Med Sci. 2012;20(83):53-61

117. Agarwal MM, Dhatt GS, Othman Y, et al. Gestational diabetes: Fasting capillary glucose as a screening test in a multi-ethnic, high-risk population. Diabet Med 2009;26:760–5

118. Soumya S, Rohilla M, Chopra S, et al. HbA1c: A useful screening test for gestational diabetes mellitus. Diabetes Technol Ther 2015;17:899–904.

119. Taber L. Gestational diabetes: is it preventable? Am J Lifestyle Med. 2012;6:395-40

120. Johns Kevin, Olynik Christopher, Mase Robert, et al. Getstional diabetes mellitus Outcome in 394 patients. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2006: 28(2): 122-127

121. Anna Stogianni, Lena Lendahls, Mona Landin-Olsson et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by diabetes, and control pregnancies, in Kronoberg, Sweden. BMC Pregnancy and Childbirth , 2019; 19:159

122. Ye W, Luo C, Huang J, et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022;377:e067946.

123. Lalooha F, Elmizadeh K, Javadi A, et al. Association between abnormal glucose challenge test and pregnancy outcome. J Zanjan Univ Med Sci. 2012;20(83):53-61

124. Persson M, Cnattingius S, Wikstrom AK, et al. Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes. Diabetologia 2016; 59:2099–105. 13.

125. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, et al. Contemporary type 1 diabetes pregnancy outcomes: Impact of obesity and glycaemic control. Med J Aust 2016; 205:162–7.

126. Kitzmiller IL, Dang Kildufl, Taslimi MM. Gestational diabetes after delivery. Short-term management and long-term risks. Diabetes care 2007; 30suppl 2: S225-35

127. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 2000;23:1084–91.

128. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. The HAPO study Cooperative Research group. The New Eng Journal of Medicine. May 2008

129. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2001;345(14):1022-1029.

130. Gururajan P, Gurumurthy P, Nayar P, et al. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) as an early marker for the diagnosis of acute coronary syndrome. Indian Heart J. 2012;64(2):141-145

131. Rojas-Rodriguez R, Lifshitz LM, Bellve KD, et al. Human adipose tissue expansion in pregnancy is impaired in gestational diabetes mellitus. Diabetologia. 2015;58(9):2106-2114.

132. Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, et al. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. Clin Exp Obstet Gynecol. 2012;39(2):225-228.

133. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011;31(2):135-141.

134. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012;41(2):425-viii

135. David R. Clemmons. Metabolic Actions of IGF-I in Normal Physiology and Diabetes. Endocrinol Matab Clin North Am.2012, June; 41(2): 425-443

136. Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M et al. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. Clin Exp Obstet Gynecol. 2012;39(2):225-228.

137. Petry CJ, Ong KK, Hughes IA et al. Early pregnancy-associated plasma protein A concentrations are associated with third trimester insulin sensitivity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017;102(6):2000-8.

138. Rojas-Rodriguez R, Ziegler R, DeSouza T, et al. PAPPA-mediated adipose tissue remodeling mitigates insulin resistance and protects against gestational diabetes in mice and humans. Science translational medicine. 2020;12(571):eaay4145.

139. Clemmons DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2012;41(2):425-43.

140. Talasaz ZH, Sadeghi R, Askari F et al. First trimesters Pregnancy-Associated Plasma Protein-A levels value to Predict Gestational diabetes Mellitus: A systematic review and meta-analysis of the literature. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.

2018;57(2):181-9

141. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018 26;13(7):e0201319.

142. Charas Y. T. Ong, Adolfo W. Liao,Kevin Spencer, et al. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. BGOG An Int J Obstet Gynecol 2000;107(10):1265-70

143. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. Prenatal diagnosis. 2011;31(6):523-8.

144. Lovati, E., F. Beneventi, M. Simonetta et al. Gestational diabetes mellitus: Including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. Diabetes Res Clin Pract, 2013. 1(13): p. 00157-5.

145. Kevin Spencer and Nicholas J Cowans. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers . Annals of Clinical Biochemistry 50(6) 603–610. 2013

146. Beneventi F, Simonetta M, Locatelli E et al. Temporal variation in soluble human leukocyte antigen-G (sHLA-G) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and in controls. American journal of reproductive immunology . 2014;72(4):413–21

147. Syngelaki A, Kotecha R, Pastides A. et al. First-trimester biochemical markers of placentation in screening for gestational diabetes mellitus. Metabolism. 2015; 64(11):1485-1489.

148. Ferraz T, Pinto P, Matins S, et al. Serum PAAP-A as a predictor of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2015; 212(1):S366-7

149. Xiao D, Chenhong W, Yanbin X et al. Gestational diabetes mellitus and first trimester pregnancy-associated plasma protein A: A case-control study in a Chinese population. Journal of diabetes investigation. 2018;9(1):204–10.

150. Ramezani S, Doulabi MA, Saqhafi H et al. Prediction of Gestational Diabetes by Measuring the Levels of Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) During Gestation Weeks 11-14. J Reprod Infertil. 2020;21(2):130-137

151. Yanachkova V, Staynova R, Bochev I, Kamenov Z. Potential role of biochemical placentation markers — pregnancy associated plasma protein-A and human chorionic gonadotropin for early gestational diabetes screening — a pilot study. Gynecologia polska 2022

152. Heinrich Husslein, Franz Lausegger, Heinz Leipold et al., Association between pregnancy-associated plasma protein-A and gestational diabetes requiring insulin treatment at 11-14 weeks of gestation. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, Volume 25, 2012 - Issue 11

153. Beartice Mosimann, Sophia Amylidi, Lorenz Risch et al. 2015. First trimester placental growth factor in screening for Gsetational Diabetes. Fetal Diagn Ther. 2015.

154. Ahmed A, Dunk C, Ahmad S et al. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placenta growth factor (PlGF) and soluble Flt-1 by oxygen—a review. Placenta. 2000 Mar 1;21:S16-24.

155. Yang Y, Zhang Y, Cao Z, et al. Anti-VEGF–and anti-VEGF receptor–induced vascular alteration in mouse healthy tissues. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013;110(29):12018-23.

156. Ali KZ, Burton GJ, Al-BinAli AM, et al. Concentration of free vascular endothelial growth factor and its soluble receptor, sFlt-1 in the maternal and fetal circulations of normal term pregnancies at high and low altitudes. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2012;25(10):2066-70.

157. Pandya P, Wright D, Syngelaki A et al. Maternal serum placental growth factor in prospective screening for aneuploidies at 8–13 weeks' gestation. Fetal diagnosis and therapy. 2012;31(2):87-93

158. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J et al. Endothelial dysfunction in diabetes. British journal of pharmacology. 2000;130(5):963-74.

159. Nuzzo AM, Giuffrida D, Moretti L et al. Placental and maternal sFlt1/PlGF expression in gestational diabetes mellitus. Scientific Reports. 2021;11(1):1-0.

160. Ong CY, Lao TT, Spencer K et al. Maternal serum level of placental growth factor in diabetic pregnancies. J Reprod Med. 2004;49(6):477-80.

161. Gorkem U, Togrul C, Arslan E. Relationship between elevated serum level of placental growth factor and status of gestational diabetes mellitus. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2020 Dec 16;33(24):4159-63.

162. Makarios Eleftheriades, Ioannis Papastefanou, Irene Lambrinoudaki, et al. Elevated placental growth factor concentrations at 11–14 weeks of gestation to predict gestational diabetes mellitus. Metabolism clinical and experimental 63 (2014) 1419-1425

163. Yanackova V, Staynova R., Kamenov Z. The Role of Placental Growth Factor in the Prediction of Carbohydrate and Thyroid Disorders during Pregnancy. Medicina 2022, 58, 232.

164. Mosimann W, Amylidi S., Risch L, et al. First-Trimester Placental Growth Factor in Screening for Gestational Diabetes. Fetal Diagn. Ther. 2016; 39:287-291)

165. Casey BM, Mele L, Landon MB, et al. Does maternal body mass index influence treatment effect in women with mild gestational diabetes? Am J Perinatol 2015;32:93–100.

166. Kgosidialwa O, Egan AM, Carmody L, et al. Treatment with diet and exercise for women with gestational diabetes mellitus diagnosed using IADPSG criteria. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:4629–36.

167. Muktabhant B, Lawrie TA, Lumbiganon P, et al. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015;(6):CD007145.

168. Morisset AS, Côté JA, Michaud A, et al. Dietary intakes in the nutritional management of gestational diabetes mellitus. Can J Diet Pract Res 2014;75:64– 71

169. Rama J. Wahab, Judith M. Scholing, Romy Gaillard. Maternal early pregnancy dietary glycemic index and load, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes. European Journal of Nutrition (2021) 60:1301–1311

170. Abdullah H. Altemani, and Riyadh A. Alzaheb. The prevention of gestational diabetes mellitus (The role of lifestyle): a meta-analysis. Diabetology & Metabolic Syndrome (2022) 14:83

171. Anjana RM, Sudha V, Lakshmipriya N, et al. Physical activity patterns and gestational diabetes outcomes—The wings project. Diabetes Res Clin Pract 2016;116:253–62

172. Harmon KA, Gerard L, Jensen DR, et al. Continuous glucose profiles in obese and normal-weight pregnant women on a controlled diet: Metabolic determinants of fetal growth. Diabetes Care 2011;34:2198–204

173. Sivadasan, S, Subramanian, M., Aiyalu, R. Metformin: Pros and Cons. In: Akhtar, J., Ahmad, U., Badruddeen, B., Khan, M. I., editors. Metformin - Pharmacology and Drug Interactions [Internet]. London: IntechOpen; 2021 [cited 2022 Mar 07]. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/78326 doi: 10.5772/intechopen.

174. Harrison RK, Cruz M, Wong A, et al. The timing of initiation of pharmacotherapy for women with gestational diabetes mellitus. BMC Pregnancy and Childbirth. 2020;20(1):1-94.

175. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: Comparison with non-diabetic pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;111:19–24

176. Banerjee M, Bhattacharya A, Hughes SM, et al. Efficacy of insulin lispro in pregnancies complicated with pregestational diabetes mellitus. Pract Diabetes Int 2009;26:366–70

177. Lv S, Wang J, Xu Y. Safety of insulin analogs during pregnancy: A metaanalysis. Arch Gynecol Obstet 2015;292:749–56.

178. World Health Organization (2015).WHO model list of essential medicines

179. Dennp KM, Sadler TW. Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis.Teratology.1994;49:260-6

180. Liao MZ, Nichols SK, Ahmed M et al. Effects of Pregnancy on the Pharmacokinetics of Metformin. Drug Metabolism and Disposition. 2020;48(4):264-71.

181. Joselyn Rojas, Mervin Chávez-Castillo, and ValmoreBermúdez. Review Article The Role of Metformin in Metabolic Disturbances during Pregnancy: Polycystic Ovary Syndrome and Gestational Diabetes Mellitus. International Journal of Reproductive Medicine Volume 2014

182. Robert S. Lindsay. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. Diabetologia. 2017 Gagan P et al. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. Drug in Context 2018 .

183. Lynh Negyen. Metformin from mother to unborn child: Are there unworrent effects? Ebiomedicine 2018

184. Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V et al. Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? Ther Adv Endocrinol Metab. 2021;12:2042018820980225.

185. Jorquera G, Echiburú B, Crisosto N, et al. Metformin during pregnancy: effects on offspring development and metabolic function. Frontiers in Pharmacology. 2020 Jun 17;11:653 .Singh AK, Singh R.

186. Sivadasan, S, Subramanian, M. , Aiyalu, R. Metformin: Pros and Cons. In: Akhtar, J. , Ahmad, U. , Badruddeen, B. , Khan, M. I. , editors. Metformin - Pharmacology and Drug Interactions London: IntechOpen; 2021.

187. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, et al. Treatments for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017 Jun;7(6):e015557. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015557.

188. Zhao LP, Sheng XY, Zhou S, et al. Metformin versus insulin for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(5):1224-34. doi: 10.1111/bcp.12672. Epub 2015.

189. Cassina M, Dona M, Di Gianantonio E, et al. First-trimester exposure to metformin and risk of birth defects: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update. 2014;20(5):656-69.

190. Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. Fertil Steril. 2006 ; 86 (3):658-63.

191. Priya G, Kalra S. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. Drugs Context. 2018 Jun 15;7:212523. doi: 10.7573/dic.212523.

192. Fiona C. Brownfoot; Roxanne Hastie, Natalie J. Hannan.Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. Am J Obstet &Gynecol 2016 214, 356.e1-356.e15

193. Coetzee EJ. Counterpoint: oral hypoglyemic agents should be used to treat diabetic pregnant women. Diabetes Care. 2007;30:2980–2982. doi: 10.2337/dc07-1620

194. Briggs GG. Drug effect on the fetus and breast-fed infant. ClinObstetGynecol 2002;45:6-21

195. Cameron Gilbert, Maria Valois, and Gideon Koren. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to metformin: a meta-analysis. Fertility and Sterility Vol. 86, No. 3, September 2006

196. Rowan JA, Hague WM, Gao W, et al. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. N Engl J Med. 2008;358(19):2003–15.

197. Rowan JA, Rush EC, Obolonkin V et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU): Body composition at 2 years of age. Diabetes Care. 2011; 34(10): 2279–84.

198. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. BMJ Open Diabetes Res Care. 2018;6(1):e000456. doi: 10.1136/bmjdrc-2017-000456.

199. K. Todorova – Ananieva , E. Konova , D. Iafusco et al. Pregnancy outcomes in normoglycemic women with hyperinsulinemia treated with metformin before and during pregnancy – a case-control study biguanid in pregnancy of hyperinsulinemic women. Acta Medica Bulgaria 05-2010.

200. Goh JE, Sadler L, Rowan J. Metformin for gestational diabetes in routine clinical practice. Diabet Med. 2011;28(9):1082-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03361.x.

201. Landi SN, Radke S, Engel SM et al. Association of long-term child growth and developmental outcomes with metformin vs insulin treatment for gestational diabetes. JAMA pediatrics. 2019;173(2):160-8.

202. McGrath RT, Glastras SJ, Scott ES et al. Outcomes for Women with Gestational Diabetes Treated with Metformin: A Retrospective, Case-Control Study. J Clin Med. 2018 Mar 9;7(3):50. doi: 10.3390/jcm7030050.

203. S. Ray, Thyroid disorders and diabetes mellitus:double trouble. J of Dia Res Ther 2(1). 2016

204. G. Brende. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dusfunction?, 2011.

200. Stanley U. Ogbonna and Ignatius Ezeani. Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Front. Endocrinol., 04 July 2019 .

201. Bernadette Biondi,1 George J. Kahaly et al. Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders. Endocrine reviews, June 2019, 40(3):789-824.

202. Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus. Clin Endocrinol. (2011) 75:1–9

203. S. Ray, Thyroid disorders and diabetes mellitus:double trouble. J Dia Res Ther 2(1). 2016

204. Manish Mishra, Raju Panta, Miguel Miyares et al. Association of Diabetes Mellitus and Thyroid Disorders: An Adipocytokines Prospective . J Endocrinol Thyroid Res . 2018; 3(3): 555612

205. Hage M, Zantout MS, Azar ST (2011) Thyroid disorders and diabetes mellitus. J Thyroid Res 2011: 439463.

206. S. N. Ravsishankar, Champakamalini et al. A prospective study of thyroid dysfunction in patient with type 2 diabete in general population. Archives of medicine, 2013, vol 5, No-1-2.

207. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. Eur J Endocrinol . 2009;160:785–790

208. Ying S et. al. Different levels of thyroid hormones between impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: free T3 affects the prevalence of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in opposite ways. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 80; 890-898

209. Wang C. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. J Diabetes Res. 2013;2013:390534.

210. Al-Geffari M, Ahmad NA, Al-Sharqawi AH, et al. Risk factors for thyroid dysfunction among type 2 diabetic patients in a highly diabetes mellitus prevalent society. Int J Endocrinol. 2013;2013:417920.

211. Roos A, Bakker SJ, Links TP, et al. Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2): 491–496

212. Mehran L, Amouzegar A, Tohidi M, et al. Serum free thyroxine concentration is associated with metabolic syndrome in euthyroid subjects. Thyroid. 2014;24(11):1566–1574.

213. Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. Endocr Pract. 2009;15(3):254–262.

214. Chubb SA et al. Prevalence and progression of subclinical hypothyroidism in women

with type 2 diabetes. The Fremantle Diabetes study. Clin Endocrinol (Oxf) 62:480-486.2005

215. Masahiro Nishi Diabetes mellitus and thyroid diseases. Diabetology International. 2018; 9:108–112

216. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med. 2004;350(20): 2068–2079.

217. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, et al. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2014;31(2):126–135

218. Tomer Y, Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection. Thyroid. 2009;19(2):99–10

219. Shahbazian HB, Behbahani AM. Assessment of thyroid dysfunction and thyroid auto-antibodies in type 1 diabetes.Jundishapur Journal of Medical Science. 2012;11(1):69–76.

220. Huber A, Menconi F, Corathers S, et al. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. Endocr Rev. 2008;29(6): 697–725

221. Deng L, Mariuzza RA. Recognition of selfpeptide–MHC complexes by autoimmune T-cell receptors. Trends Biochem Sci. 2007;32(11):500–508

222. Fukuchi M, Shimabukuro M, Shimajiri Y, et al. Evidence for a deficient pancreatic b-cell response in a rat model of hyperthyroidism. Life Sci. 2002;71(9): 1059–1070

223. Verga Falzacappa C, Mangialardo C, Madaro L, et al. Thyroid hormone T3 counteracts STZ induced diabetes in mouse. PLoS One. 2011;6(5):e19839

224. Santini F, Marzullo P, Rotondi M, et al. Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. Eur J Endocrinol. 2014;171(4): R137–R152.

225. Pergola De G., Ciampolillo A., Paolotti S. et al. Free triiodthyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin restistence, metabolic parameters and blood preasure in overweight and obese women. Clin Endocrinol (Oxf). 2007 Aug;67(2):265-9

226. Jun JE, Jin SM, Jee JH, et al. TSH increment and the risk of incident type 2 diabetes mellitus in euthyroid subjects. Endocrine. 2017;55(3):944–953.

227. J. Rezzonico, H. Niepomniszcze, M. Rezzonico, et al, “The association of insulin resistance with subclinical thyrotoxicosis,” Thyroid, vol. 21, no. 9, pp. 945–949, 2011.

228. Crunkhorn S, Patti ME. Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk? Thyroid. 2008;18(2):227–237. C.

229. Rochon, I. Tauveron, C. Dejax et al., “Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism,” Clinical Science, vol. 104, no. 1, pp. 7–15, 2003

230. S. Stanická, K. Vondra, T. Pelikánová, et al. “Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy,” Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, vol. 43, no. 7, pp. 715–720, 2005.

231. Vigersky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. Thyrotropin suppression by metformin. J Clin Endocrinol Metab. (2006) 91:225

232. Konstantinos A. Toulis, Alex Stagnaro-Green, Roberto Negro. Maternal Subclinical Hypothyroidsm and Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. Endocrine practice, 2014, -714, JULY 01,

233. Zzo T.,Lo Dico G.,Richiusa P. Pregnancy, gestational diabetes, thyroid function: Our experience. Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia. 2013; 35: 466-470

234. Shristi Rawal et al. A Longitudinal study of Thyroid markers across pregnancy and the risk of gestational diabetes. The J of Clin Endocrinlo Metab, 2018

235. Gallas PR, Stolk RP, Bakker K, et al. Thyroid dysfunction during pregnancy and in the first postpartum year in women with diabetes mellitus type 1. Eur J Endocrinol. 2002;147(4): 443–451.

236. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidsm and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Endocr Pract. 2014;20(7): 703–714.

237. Bassols J, Prats-Puig A, Soriano-Rodrıguez P, et al. Lower free thyroxin associates with a less favorable metabolic phenotype in healthy pregnant women. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(12):3717–3723.

238. Knight BA, Shields BM, Hattersley AT, et al. Maternal hypothyroxinaemia in pregnancy is associated with obesity and adverse maternal metabolic parameters. Eur J Endocrinol. 2016;174(1): 51–57.

239. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD et al. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. Obstet Gynecol. 2012;119(5):983–988

240. Yang Y, Li Q, Wang Q, Ma X. Thyroid antibodies and gestational diabetes mellitus: a

meta-analysis. Fertil Steril. 2015;104(3):665–671.e3.

241. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4464–4472.

242. Zhang Y, Dai X, Yang S et al. Maternal low thyroxin levels are associated with adverse pregnancy outcomes in a Chinese population. PLoS One. 2017;12(5):e0178100.

243. Yang S, Shi FT, Leung PC, et al. Low thyroid hormone in early pregnancy is associated J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):4237–4243

244. Minghan Jia, Janxin Wu, BoLin et al. Subclinical hypothyroidism increases the risk of gestational diabetes mellitus. Int. J Gynecol Obstet, 2019,Mar, 144(3):239-247

245. Karakosta P., Dimitris Alegakis, Vaggelis Georgiou, et al; Thyroid dysfunction and antibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes , Journal of Endocrinology and Metabolism 2012 97 4464-4472

246. Shuai Yang, Feng-Tao Shi, Peter C. K. Leung et al; Low thyroid hormone in early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus; The Journal of Clin Endocrinol and Metab, vol.101, 11, 4237-4243; 2016

247. Kim S. R., E S Tull, E O Talbott, et al. A hypotesiss of synergism: the interrelationship of T3 and insulin to disturbances in metabolic homeostasis. 2002. Med Hypotesisi 59, 650-666.

248. P. de Lange, A. Feola, M. Ragni et al., “Differential 3,5,3′-triiodothyronine-mediated regulation of uncoupling protein 3 transcription: role of fatty acids,” Endocrinology, vol. 148, no. 8, pp. 4064–4072, 2007

249. Krcma M, Eva Dvorakova , Daniela Cechurova et al. Isolated mathernal hypothyroxinemia in woman with gestational diabetes mellitus and its connection to necessity of insulinotherapy. Endocr. Abs, 22, p840.2010

250. Enrique Guzman-Gutierez, Carlos Veas, Andrea Leiva et al. Is a low level of free thyroxine in the maternal circulation associated with altered endothelial function in gestational diabetes. Frontiers in Pharmacology, vol 5.;2014

251. Velkoska-Nakova, V. Krstevska, Ch Dimitrovski et. al. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with gestational diabetes and diabetes type 1. Prilozi 31, 51-59.2014

252. Toulis KA., Alex Stagnaro-Green , Roberto Negro et al. Materna subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Endocr Practice. 2014; 20:703-714.

253. Tudela CM, Brian M Casey, Donald D McIntire et. al. Relationship of subclinical thyroid disease in the incidence of gestational diabetes.2012. Obstetric and Gynecology, 2012: 119-983-988.

254. Marco Medici, Korevaar T, Visser W.E. et al: Thyroid function in pregnancy:What is normal?, Clinical Chemistry, 61:5, 2015.

255. Knight BA, Shields BM, Hattersley AT et al, Maternal hypothyroxinemia in pregnancy is associated with obesity and adverse metabolic parameters, European Journal of Endocrinol 2016; 174;51-57.

256. Haddow JE, Craig WY, Neveux LM, et al. Free Thyroxine During Early Pregnancy and Risk for Gestational Diabetes. PLoS One. 2016;11(2):e0149065.

257. Potenzam M, Michael A Via, Robert T Yanagisawa et al, Excess thyroid hormones and carbohydrate metabolism. Endocrine practice 2009, 254-267.

258. Oguz A, Tuzum D., Sahin M. et al. Frequency of isolated maternal hypothyroxinemia in women with gestational diabetes mellitus in a moderately iodine-defficient area. Gynecol Endocrinol, 2015: 31; 792-795.

259. Hindi Stohl, Joseph Ouzounian, Anne-Marie Rick et al. Thyroid disease and Gestational Diabetes Mellitus: is there a connection. J Matern Fetal Neonatal Med; 2013; 26(11), 1139-1142.

260. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J et al. Thyroid function abnormalities and antithyriod antibodies prevalence in pregnant womaen at high risk for gestational diabetes mellitus. Gynecol Endocrinol, 2006;22(5) 261-266.

261. Parham, Mahmoud; Asgarani, Firouzeh; Bagherzadeh, Mohammad et al. Thyroid function in pregnant women with Gestational diabetes: is screening necessary. Thyriod research and practice 2015, vol 12:1.

262. Li-Li Gong, He Liu, Li-Hong Liu. Relationship between hypothyroidism and the incidence of Gestational Diabetes- A meta-analysis. Tawiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2016, 171-175

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)