

УНИВЕРЗИТЕТ „СВЕТИ КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СКОПЈЕ
ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ



Докторска теза:

**РЕЗИСТИН, ИНТЕРЛЕУКИН 6 И ВИТАМИН Д КАЈ
ГЕСТАЦИСКИ ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС-
КОРЕЛАЦИЈА СО ПЕРИНАТАЛЕН ИСХОД**

Докторанд

Асс Д-р Слаѓана Симеонова Крстевска

Универзитетска Клиника

за гинекологија и акушерство

Ментор

Проф Д-р Милчо Богоев

Универзитетска Клиника

за ендокринологија

Абстракт

Вовед

Гестацискиот дијабетес мелитус (ГДМ) е гликозна интолеранција дијагностицирана за прв пат во бременост. Може да доведе до потенцијално сериозни краткорочни и долгорочни компликации по мајката и плодот. Кај бременостите со ГДМ инфламаторните параметри и биомаркерите може да обезбедат контекст и информации за патофизиологијата и предвидување на перинаталниот ризик.

Материјал и методи

Проспективна студија е направена на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство, Скопје во период од една година. Од групата на бремени жени кои правеа орален глюкоза толеранс тест (ОГТТ 75g) во втор триместар се регрутирани и евалуирани 100 бремени жени. Студијата вклучува 50 испитаници со ГДМ и контролна група со 50 испитаници со негативен ОГТТ во иста гестациска старост, паритет и матернална возраст. Бремените жени се поделени на 4 групи: 1. нормален ОГТТ и $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$, 2. нормален ОГТТ и $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$, 3. ГДМ со $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ и 4. ГДМ со $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$. Резистин (ELISA), интерлеукин 6 (Immulin) и витамин Д (Advia Centaur) се изработени од периферна крв на бремените жени. Прашалник кој вклучува анамнестички, демографски податоци, информации за сегашната бременост, лична, обстетричка како и семејна анамнеза е користен. На месечно ниво е следено добивањето на телесна тежина на бремените жени, мерен е крвниот притисок и анализирана урина за протеинурија. Во 32 и 36 гестациска недела е реализирано ултразвучно мониторирање на фетален раст и волумен на амнионска течност. Пациентките со ГДМ се почесто следени согласно клиничкиот протокол. Податоци за матерналниот и неонатален исход од бременоста се колекционирани по породувањето од медицинската документација при испис од клиниката. Анализирано е влијанието на пореметување на концентрацијата на резистин, интерлеукин 6 и витамин Д кај бремените жени со и без ГДМ врз перинаталниот исход на овие бремености.

Резултати

Меѓу испитаничките со ГДМ и нормогликемичните жени имаше значајна разлика во однос на BMI, фамилијарна историја за дијабетес и суплементација со витамински препарат. Полихидрамнион, крупен плод и поголем дијаметар на постелка во актуелната бременост сигнификантно почесто се јавија кај ГДМ бременостите. Хипертензивни нарушувања во бременост, предвремено породување и породување со царски рез сигнификантно беа почести кај жените со ГДМ наспроти жените со негативен ОГТТ. Респираторен дистрес, хипогликемија, $ph < 7.25$, понизок Апгар скор во првата минута и лекување во единица за интензивна нега значајно почесто се јавија кај новородените од мајки со ГДМ.

Просечната вредност на резистин ($3.15 \pm 2.02 \text{ ng/ml}$ vs $1.94 \pm 0.8 \text{ ng/ml}$) и интерлеукин 6 ($2.77 \pm 1.1 \text{ pg/ml}$ vs $2.16 \pm 0.5 \text{ pg/ml}$) се значајно повисоки кај ГДМ наспроти

нормогликемичните жени. Значајно пониски вредности на витамин Д ($16.91 \pm 6.2\text{nmol/l}$) беа докажани кај жените со гестациски дијабетес мелитус во споредба со контролната група ($24.54 \pm 11.7\text{nmol/l}$). Дефект на витамин Д имаа дури 82.5% жени со ГДМ, а 54.76% од жените со негативен ОГТТ. Мултиваријантната логистичка регресиона анализа покажа дека предиктивни фактори сигнификантно асоцирани со ГДМ се ВМІ ($p=0.017$), резистин ($p=0.034$) и витамин Д ($p=0.007$).

Кај бремените жени со ГДМ и ВМІ >25 просечните вредности на резистин и интерлеукин 6 беа сигнификантно повисоки во споредба со жените со ГДМ и ВМІ <25 . Кај жените со негативен ОГТТ витаминот Д е сигнификантно понизок кај ВМІ >25 наспроти жените со ВМІ <25 . Жените со ГДМ и ВМІ >25 vs нормогликемични и ВМІ >25 имаа значајно повисок резистин и интерлеукин 6. Жените со ГДМ и ВМІ <25 имаа значајно повисок резистин, повисок интерлеукин 6 и понизок витамин Д во однос на жените без ГДМ со ВМІ <25 .

Резистинот беше сигнификантно повисок кај жените со ГДМ и LGA, полихидрамнион и неонатална хипогликемија. Сигнификантно повисоки вредности на IL-6 се детектираа кај жените со ГДМ и предвремени пороѓување, SGA плод и RDS на новородено. Витаминот Д беше статистички сигнификантно понизок кај испитаничките со ГДМ и SGA плод, полихидрамнион, предвремени пороѓување и неонатална хипогликемија.

Заклучок

Резистин и интерлеукин 6 без значајно повисоки кај жени со ГДМ а витаминот Д се покажа дека е значајно понизок кај оваа група бременни жени. Резистин, интерлеукин 6 и витамин Д кај гестациски дијабетес мелитус може да се доведат во врска со некои параметри од перинаталниот исход.

Клучни зборови: гестациски дијабетес мелитус, резистин, интерлеукин 6, витамин Д, перинатален исход.

ABSTRACT

Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) is glucose intolerance which is diagnosed for the first time in pregnancy. It may lead to potentially serious short term and long term complications for both mother and fetus. In GDM pregnancies inflammatory parameters and biomarkers may provide informations for both patophysiology and prediction of perinatal risk.

Material and methods

Prospective study was conducted at the University clinic for gynecology and obstetrics, Skopje for the period of one year. 100 pregnant women in the second trimester which performed oral glucose tolerance test (75g OGTT) were evaluated. The study included 50 women with GDM and control group of 50 women with negative OGTT at the same gestational age, parity and maternal age. The pregnant women were divided in 4 groups: 1. Normal OGTT and BMI < 25kg/m², 2. Normal OGTT and BMI > 25kg/m², 3. GDM and BMI < 25kg/m² and 4. GDM and BMI > 25kg/m². Resistin (ELISA), interleukin 6 (Immulite) and vitamin D (Advia Centaur) are performed from periphery blood specimens from the pregnant women. Questionary with demographic and informations about present pregnancy, personal, obstetric and family background were collected. Gestational weight gain, blood pressure and urine analysis for proteinuria were recorded monthly. Ultrasound monitoring for fetal growth and amniotic fluid volume was performed in 32 and 36 gestational week. Patients with GDM were more often followed according to the clinical protocol. Maternal and neonatal data was collected after birth from medical recors during discharge from the clinic. Influence of concentration of resistin, interleukin 6 and vitamin D in pregnant women with or without GDM on perinatal outcome was analysed.

Results

There was a significant difference in BMI, family history of diabetes and vitamin supplementation between the women with GDM and normoglycemic women. Polyhydramnious, large for gestational age fetus and thick placenta significantly more often occurred in GDM pregnancies. Hipertensive disorders of pregnancy, preterm labour and delivery by caesarean section were significantly more often in GDM pregnancies vs control group. Respiratory distress, hypoglycemia, pH < 7.35, lower Apgar score in the first minute and admisiion in the neonatal intensive care unit was significantly more often in the neonates from mothers with GDM vs controls.

Average value of resistin (3.15 ± 2.02 ng/ml vs 1.94 ± 0.8 ng/ml) and interleukin 6 (2.77 ± 1.1 pg/ml vs 2.16 ± 0.5 pg/ml) were significantly higher in GDM vs normoglycemic women. Significantly lower values of vitamin D (16.91 ± 6.2 nmol/l) were found in GDM women vs control group (24.54 ± 11.7 nmol/l). Vitamin D deficiency had 82.5% of the women with GDM and 54.76% of the women with negative OGTT. Multivariant logistic regression analysis showed that predictive factors significantly associated with GDM are BMI ($p=0.017$), resistin ($p=0.034$) and vitamin D ($p=0.007$).

In pregnant women with GDM and BMI > 25 average values of resistin and IL-6 were significantly higher in comparison with GDM and BMI < 25. In pregnant glucose tolerant women vitamin D is significantly lower in the group with BMI > 25 vs women with BMI < 25. Women with GDM and BMI > 25 vs normoglycemic and BMI > 25 had significantly higher resistin and IL-6. Women with GDM and BMI < 25 had significantly higher resistin, higher IL-6 and lower vitamin D vs normoglycemic women with BMI < 25.

Resistin was significantly higher in women with GDM and LGA, polyhydramnios and neonatal hypoglycemia. Significantly higher values of IL-6 was detected in women with GDM and preterm birth, SGA and neonatal respiratory distress. Vitamin D was statistically significantly lower in women with GDM and SGA, polyhydramnios, preterm labour and neonatal hypoglycemia.

Conclusion

Resistin and IL-6 were significantly higher in women with GDM and vitamin D was significantly lower in this group. Resistin, interleukin 6 and vitamin D in GDM may have connection with some parameters of the perinatal outcome.

Keywords: gestational diabetes mellitus, resistin, interleukin 6, vitamin D, perinatal outcome.

СОДРЖИНА

1. Вовед.....	5
1.1 Дефиниција на гестацискиот дијабетес мелитус.....	5
1.2. Историјат на ГДМ.....	5
1.3.Поинаква дефиниција за ГДМ.....	7
1.4. Епидемиологија на ГДМ.....	7
1.5 Перинатален ризик кај ГДМ.....	8
1.5. Матернални компликации.....	9
1.6. Краткорочни компликации за фетусот и новороденото.....	12
1.7. Долгорочни компликации	15
1.7.Дијагноза на ГДМ.....	15
1.9. Менаџмент на ГДМ.....	15
Патофизиологија на ГДМ.....	22
Резистин.....	26
Интерлеукин 6.....	29
Витамин Д.....	33
Мотив.....	36
Цели.....	38
Хипотеза.....	38
Материјал и методи.....	39
Статистичка обработка	45
Резултати.....	45
Дискусија.....	120
Ограничувања на студијата и импликации на идни истражувања.....	129
Заклучок.....	129
Референци.....	132

1. ВОВЕД

1.1 Дефиниција на ГДМ

Гестацискиот дијабетес мелитус (ГДМ) е глукозна интолеранција која за прв пат се јавува или е препознаена за време на бременост [1]. ГДМ е најчестата метаболна компликација на бременоста чија инциденцата се движи од 1% до 14% зависно од карактеристиките на испитуваната популација и дијагностичките критериуми [2].

Гестацискиот дијабетес мелитус предизвикува зголемен ризик за перинатален морбидитет и значително зголемен ризик за тип 2 дијабетес во животот [3].

1.2. Историјат на ГДМ

Првиот документиран доказ за ефектот на хипергликемија на бременост во модерното доба била во 1824 година кога Bennewitz прикажал случај на фетална макросомија и мртов плод кај 22 годишна мултигравида во Берлин [4]. Пациентката имала симптоми на тешка хипергликемија а симптомите исчезнале по породување.

До откривањето на инсулинот во 1923 година немало ефективен третман за оваа состојба и исходот на бременоста бил вообичаено лош. Во 1940 година станало познато дека и помал степен на матернална хипергликемија е исто така ризик во бременост. Ова водело до терминот преддијабетес во бременост и недефинираниот концепт на латентен дијабетес. Во 1964 година O'Sullivan и Mahan донеле протоколи за дијагностички критериуми за ГДМ базирани на 50 г ОГТТ со мерење на гликемија по еден час како прв скрининг тест по кој следел 3 часовен 100г ОГТТ со 4 примероци [5].

Терминот гестациски дијабетес (ГДМ) не бил универзално користен додека станал популаризиран од Freinkel во Чикаго во голем труд во 1980 година. Во оваа презентација 'of pregnancy and progeny' инкорпорирајќи неколку важни моменти за патофизиологијата на глукозниот метаболизам кај мајката и фетусот, тој развил концепти за посуптилни последици на пореметена мајчина инсулинизација [6].

Во 1982 Carpenter и Coustan ја замениле методологијата на плазматските мерења на глукоза и земале во предвид помодерни технолошки процеси како калориметриски испитувања со поспецифични ензимски есеј [7]. Во 1986 година Американскиот конгрес на гинеколози и акушери предложиле скрининг кај високо ризични жени. Но скринингот со конвенционалните ризик фактори за ГДМ преку земање на анамнеза се покажал како инсуфициентен бидејќи дел од жените со ГДМ не ги исполнуваат овие ризик фактори [8].

Во 1999 година СЗО ги препорачала cut-off вредностите кои ја дефинираат глукозната интолеранција и дијагнозата на ГДМ е направена врз база на cut-off вредноста на 140 mg/dL (7.8 mmol/L) [9].

Табелата 1 ги сумира историскиот развој на препораките за дијагностичките критериуми за дијагноза на ГДМ со орален тест на глюкозна интолеранција според различни асоцијации

Асоцијација	Плазматска глюкоза(mmol/l) На гладно	Плазматска глюкоза(mmol/l) 1 h	Плазматскаглюк оза(mmol/l) 2 h	Плазматска глюкоза(mmol/l) 3 h
O'Sullivan & Mahan (1964)	≥ 5.0	≥ 9.2	≥ 8.1	≥ 6.9
NDDG (1979)	≥ 5.8	≥ 10.6	≥ 9.2	≥ 8.0
Carpenter & Coustan (1982)	≥ 5.3	≥ 10.0	≥ 8.6	≥ 7.8
WHO (1999)	≥ 7.0		≥ 7.8	
Australia (1998)	≥ 5.5		≥ 8.0	
New Zealand (1998)	≥ 5.5		≥ 9.0	
Finnish current guidelines (2008)	≥ 5.3	≥ 10.0	≥ 8.6	
IADPSG(2010)	≥ 5.1	≥ 10	≥ 8.5	
ACOG	≥ 5.3	≥ 10	≥ 8.6	≥ 7.8

Во 2008 година Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study била спроведена за да се докаже ризикот на неповолен исход од бременост кој е сигнификантно асоциран со различен степен на мајчина хипергликемија. ХАПО студијата е спроведена на 25505 бремени жени во 15 центри и 9 земји. Резултатите покажале позитивна асоцијација меѓу покачени нивоа на гликемија на гладно, по 1 и по 2 часа од оптеретувањето од ОГТТ и родилна тежина над 90та перцентила и Ц пептид од папченик над 90та перцентила а послаба асоцијација меѓу глукозните нивоа, примарниот царски рез и неонаталната хипогликемија [10].

Во 2010 International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) ги разгледала резултатите од HAPO студијата и издала интернационални препораки за дијагноза на ГДМ со идеја да обезбеди интерконтинентален пристап на полето на дијабетес во бременост [11]. Заклучоци од IADPSG за глукозно тестирање рано во бременост за детекција на веќе постоечки дијабетес и повторно со 75-g OGTT во 24-28 гестациска недела значи фундаментална промена во стратегиите за детекција и дијагноза на хипергликемија во бременост. Во повеќето земји користењето на овие дијагностички критериуми може значително да ја зголеми фреквенцијата на хипергликемични пореметувања во бременост но ова е конзистентно и со повисоката преваленца на обезитет и нарушувања на глукозниот метаболизам во општата популација.

ХАПО студијата била базична епидемиолошка инвестиација која покажала силна и континуирана асоцијација на покачени матернални глукозни нивоа со неповолен перинатален исход. Потребни се добро дизајнирани рандомизирани контролирани клинички студии за одредување на терапевтски стратегии за третман на ГДМ дијагностициран со IADPSG консензусот, оптимален гликемиски таргети за третман, соодветен follow-up на мајките за ризик за развој на дијабетес, метаболни нарушувања и кардиоваскуларни заболувања и follow-up на децата за потенцијална асоцијација на матерналната гликемија со долгорочен ризик за обезитет, пореметен глукозен метаболизам и кардиоваскуларни ризик фактори [11].

1.3. Поинаква дефиниција за ГДМ

Промена на дефиницијата за овој клинички проблемби била можна за 4 точки:

“било кој степен на глукозна интолеранција” вклучува мајка со непрепознаен дијабетес мелитус кој треба да биде третиран, па највисок и најнизок лимит на гликемија е потребен;

“глукозна интолеранција” за себе имплицира потреба од тест на глукозна толеранција кој технички е непотребен ако веќе постои хипергликемија;

“прво препознавање во бременост” значи дека се пропуштени преогзистенцијални и непрепознаени случаи со тип 2 дијабетес;

“дијабетес” е можеби неадекватен термин за ризик фактор на асоцијација на матернална глукоза лесно над дијагностички нивоа со зголемена родилна тежина и асоцирани проблеми со неа.

Хипергликемијата во бременост може да е дефинирана како “Матернална хипергликемија помалку тешка од дијабетес мелитус но асоцирана со зголемен ризик од неповолен исход од бременост” [10].

1.4. Епидемиологија

Гестацискиот дијабетес мелитус афектира 3–14% од бремената популација [12].

Последните податоци покажуваат дека преваленцата на ГДМ се зголемила за 10-100 % во некои раси и етнички групи за време на последните 20 години. Трендот за понапредна матернална возраст, епидемија на обезитет, намалена физичка активност и примена на модерен стил на живот во земји од развојот допринесува за пораст на преваленцата на ГДМ. Варијациите на растот на преваленцата на ГДМ зависат од од разлики на периодот кога студијата е извршена, должината на времето на обсервација, расните и етнички карактеристики на испитуваната популација, матернална возраст (понапредната последните години). Порастот на инциденцата на ГДМ е резултат и на промени на критериумите за дијагноза на ГДМ [13].

Има некои важни прашања во проучување на трендовите. Првата е дефиницијата на ГДМ како јаглехидратна интолеранција со варијабилна тежина со прво јавување или прво препознавање во бременост. Оваа дефиниција прави да е тешко да се разликува недијагностициран дијабет пред бременост и хипергликемија индуцирана од бременост. На светско ниво по 1990 година е пријавен пораст на скринингот за ГДМ. Исто така, тешкотиите во одредување на вистинскиот тренд на ГДМ се јавуваа заради промени во дијагностичките критериуми [14]. Студиите покажале дека кога резултатите од 100г 3 часовен ОГТТ биле интерпретирани со Carpenter и Coustan плазматски глукозни нивоа (препорачани од 1998 од Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference of Gestational Diabetes) наместо the National Diabetes Data Group критериуми (препорачани до 1997), фреквенцијата на ГДМ пораснала до 50%. Затоа студиите за трендови на ГДМ треба да имаат униформни критериуми за дефиниција на ГДМ [15].

Сепак студии спроведени кај сите етнички групи со различна методологија пријавуваат пораст на ГДМ сугерирајќи дека обсервираниот пораст на преваленцата на ГДМ е вистина. Кои и да се причините за растот на преваленцата на ГДМ, здравствениот систем се соочува со пораст на ГДМ. Затоа се потребни зголемени здравствени ресурси за да се обезбеди соодветна гликемиска контрола за време на бременост и да се намали можноста за несакан исход од бременоста [16].

1.5. Перинатален ризик кај ГДМ

ГДМ носи значителен ризик за мајката и фетусот или новороденото. Овој ризик е поврзан со неконтролирани глукозни нивоа кај мајката а третманот на ГДМ може да резултира во значајна редукција на компликациите од ГДМ.

1.5.1 Матернални компликации кај ГДМ

1.5.1.1 Царски рез и инструментално довршени породувања

ГДМ е ризик фактор за оперативно завршени породувања и царски рез. Независно од родилната тежина асоцираноста на породување со царски рез кај ГДМ е повеќе од 35% споредено со околу 20% во општата популација [17]. Самата дијагноза на ГДМ носи понизок праг за одлука за породување со царски рез независно од родилната тежина. Сепак степенот на глукозната толеранција, коморбидитетите и мајчината прекумерна тежина се независни варијабли кои го зголемуваат ризикот за оперативно завршено породување.

1.5.1.2 Полихидрамнион

Полихидрамнионот (слика 1) е дефиниран како патолошко зголемување на волуменот на амнионска течност и се јавува многу често кај бременостите со ГДМ [18]. Матерналната хипергликемија предизвикува фетална гликозурија, фетална полиурија и тоа води до полихидрамнион. Истиот може да доведе до мајчина диспнеа, дискомфорт, предвремено породување, предвремено прскање на воденик, абнормална фетална презентација, пролапс на папочна врвца и постпартална хеморагија [19].

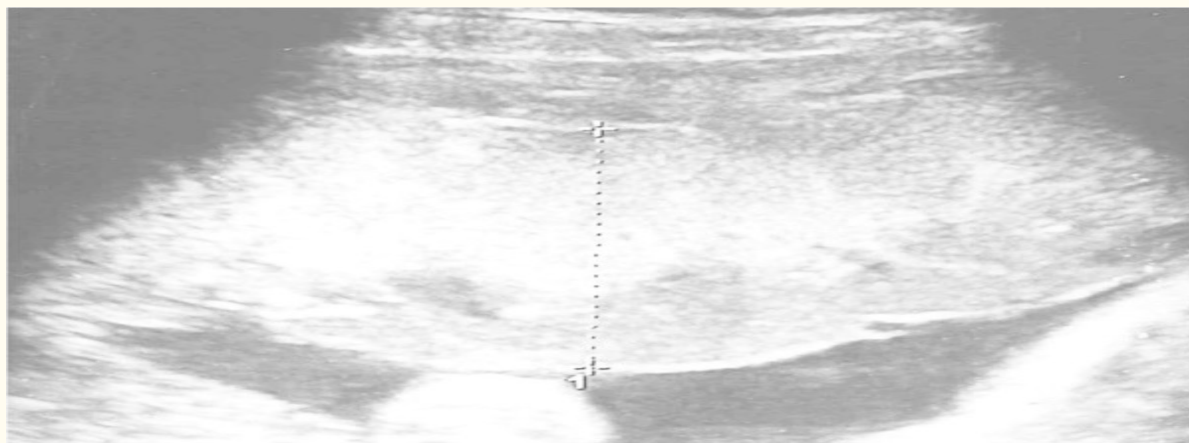


Слика 1. Ултразвучен приказ на максимален слободен џеб на околуплодова вода кај полихидрамнион

1.5.1.3 Задебелена постелка

Обсервациските студии сугерираат дека глюкозната интолеранција ја афектира плацентарната тежина и морфологијата на микроанатомско ниво [20]. Хистолошките студии покажуваат дека кај постелките на ГДМ бременостите почесто се јавуваат промени како фибриноидна некроза, васкуларни лезии, хориоангиоза, вилозен едем и фибрински депозити во синциотиотрофобласт. Генерално постелката кај дијабетичните жени е зголемена и плеторична [21].

Во 1979 година Grannum прв ја опишал врската меѓу ултразвучниот изглед на постелката и високо ризични бремености [22]. Во повеќе истражувања Jauniaux (1994), Elchalal (2000), Raio (2004) ја потврдиле плацентарната големина мерена со различни ултразвучни методи како корисен предиктор на лош перинатален исход, (слика 2) [23, 24, 25].



Слика 2. Ултразвучно мерење на дијаметар на постелка (мерен под инсерцијата на папченикот во ререзентативен дел, перпендикуларен на хорионската плоча).

1.5.1.4. Предвремени породувања

Гестацискиот дијабетес го зголемува ризикот за предвремено спонтано и индуцирано породување [26]. Студијата на Beigelman A и соработници за етиологија на предвремени породувања кај дијабетес на 7 годишен период покажала дека преваленцата на спонтани предвремени породувања била 7% кај недијабетични, 10% кај ГДМ и до 25% кај предгестациски дијабетес [27].

1.5.1.5. Хипертензивни нарушувања во бременост

Кај ГДМ има зголемен ризик за хипертензивни нарушувања во бременост споредено со жени без ГДМ. Дел од овој ризик се поврзува со коегзистирачки заеднички ризик фактори како обезитет, напредната мајчина возраст и семејна историја. Околу 10-30% од жените со

ГДМ ќе развијат прееклампија [17] а прееклампијата ги предиспонира жените со ГДМ на компликации како прематуритет и интраутерин застој во раст на плодот.

1.5.1.6. Хипотиреоза

Студиите на покажуваат дека жените со ГДМ имаат поголем ризик за клинички и субклинички хипотироидизам [28]. Сигнификантно повисоката преваленца на хипотироксинемиија кај ГДМ и тип 1 дијабетес отколку кај здравите бремени жени го оправдува рутинскиот скрининг за тироидни абнормалности кај овие групи на бремени жени [29].

1.5.1.7. Ризик за дијабетес тип 2

Кај овие жени постои зголемен ризик за дијабет тип 2 и кардиоваскуларен ризик во иднина. До 10% од пациентите со претходен ГДМ се дијагностицирани со тип 2 дијабетес брзо по породувањето а за време на 10 годишен follow-up, ризикот за јавување тип 2 дијабетес е до 40% [17]. Кумулативната инциденца на тип 2 дијабетес е највисока првите 5 години по бременоста потоа се намалува и достигнува плато 10 години постпартално. Затоа бременоста се однесува како стрес тест откривајќи ја предиспозицијата на жената за тип 2 дијабетес и обезбедувајќи можности за фокусирана превенција на хронични заболувања

1.5.2 Краткорочни компликации за фетусот и новороденото

1.5.2.1. Прием во единица за интензивна неонатална нега

Главниот ризик се абнормалностите на феталниот раст, хемиски дизбаланс и респираторниот дистрес по раѓање што може да резултира и со прием на новороденото во неонатална интензивна нега [30].

1.5.2.2. Респираторен дистрес синдром

ГДМ интерферира со пулмоналната матурација предизвикувајќи дизматурни новородени склони кон респираторен дистрес синдром. Фетусите изложени на високи нивоа на глюкоза in utero развиваат хиперинсулинемија која ја намалува продукцијата на пулмоналните фосфолипиди и фосфатидил глицерол коисе компонента на сурфактантот. Ова ја инхибира продукцијата на лецитин од тип 2 пнеумоцитите што предизвикува слаба стабилизација на феталните алвеоли за време на издишување и развој на РДС [31].

1.5.2.3 Макросомија

Гестациската недела на породување, индексот на телесна тежина, добивање на тежина во бременост, пол на фетусот, гестацискиот дијабетес и генетските фактори влијаат на родилната тежина. Макросомијата дефинирана како родилна тежина ≥ 4000 g (над 90та

перцентила за гестациска старост) може да се јави кај 12% од новородените во општата популација и 15-45% од новородените кај жените со ГДМ [32].

Макросомичните плодови во дијабетичните бремености имаат специфичен тип на прекумерен раст вклучувајќи централна депозиција на поткожно масно ткиво во абдоминална и интерскапуларна регија. Тие имаат поголем обем на рамења и екстремитети а намален однос глава-рамења. За новороденото макросомијата го зголемува ризикот за рамена дистокија, фрактура на клавикула, пареза на plexus brachialis и приеми во единица за интензивна неонатална нега. За мајката ризикот асоциран со макросомија е инструментално довршени породувања (форцепс, вакуум, царски рез), постпартална хеморагија и лацерации на меките родилни патишта [33].

Предиктивен модел за ризик за макросомија е конструиран според: возраст, BMI за време на раѓање, гестациска недела при породување, пол на фетусот, статусот на гестацискиот дијабетес, паритет, историја на абнормална бременост и ниво на витамин Д <50nmol/l [34].

1.5.2.4 Рамена дистокија

Рамена дистокија е една од најсериозните компликации на вагинално породување кај макросомичните новородени. Кај ГДМ големината на феталната глава најчесто не е засегната но рамењата и абдоменот може да бидат зголемени па ризикот за рамена дистокија, повреда на plexus brachialis и Erb-ова парализа се поголеми. Родилната тежина над 4500 грами носи 6 пати поголем ризик за родилен трауматизам и 20 пати поголем ризик за повреда на plexus brachialis [32].

1.5.2.5 Неонатална хипогликемија

Неонаталната хипогликемија е очекувано метаболно пореметување кај новороденото со ГДМ кое се јавува заради фетална хиперинсулинемија како одговор на матерналната хипергликемија in utero. Таа е транзитрна компликација која се јавува кај 50% од макросомичните новородени и 5-15% од новородени кај оптимално контролираниот ГДМ [30]. Може да води до посериозни компликации како невролошки пореметувања, ментална ретардација, конвулзии и пореметувања во развојот.

1.5.2.6 Неонатална хипербилирубинемија

Макросомичните новородени имаат зголемени оксигени потреби, појачана еритропоеза и полицитемија. Неонаталната хипербилирубинемија е асоцирана компликација на полицитемијата и резултат на иматурен систем за конјугација на билирубин кај новородените од мајка со ГДМ [31].

1.5.2.7 Мали за гестациска возраст- small for gestational age (SGA)

Појавата на новородени мали за гестациска возраст кај ГДМ се поврзува со коегзистирачка хипертензија во бременост, вазоконстрикција на плацентарните крвни садови и неадекватен проток низ фетоплацентарната единица.

1.5.2.8 Конгенитални малформации и ризик за ран фетален губиток

Хипергликемијата делува на органогенезата и води до зголемен ризик за малформации. Проспективни и ретроспективни кохортни студии демонстрирале зголемен ризик за конгенитални аномалии кај гестациски дијабетес [35].

Со оглед на фактот дека некои жени со ГДМ всушност имале недијагностициран тип2 дијабетес мелитус, асоцијацијата на родилни дефекти со ГДМ може да ја рефлектира нивната асоцијација со тип 2 дијабетес. Оваа можност и моментот дека обезитетот пред бременост е ризик фактор за тип 2 дијабетес мелитус кој е асоциран со родилни дефекти го наметнуваат прашањето дали поврзаноста на ГДМ со родилните дефекти е присутна меѓу новородените на жени со обезитет пред бременост [36].

Според мултицентричната case-control студијата на мајките на новородените родени со ($n = 13,030$) и без ($n = 4895$) родилни дефекти во the National Birth Defects Prevention Study (1997–2003) ГДМ не претставува дополнителен ризик за изолирани или мултипли конгенитални малформации меѓу мајките со нормален BMI пред бременост. BMI>25 пред бременост комбиниран со ГДМ значи зголемен ризик за изолирани и мултипли дефекти. Асоцијацијата меѓу предгестациски дијабетес мелитус и родилните дефекти е конзистентна независно од матерналниот BMI за изолирани и мултипли дефекти. Три кардијални дефекти: тетралогија Falot, пулмонална валвуларна стеноза и ASD secundum а хеилошиза, хеилогнатопалатошиза и аноректална атрезија од некардијални дефекти според оваа студија се асоцирани со ГДМ [36].

Жени со ГДМ имаат почесто историја на претходен губиток на рана бременост. Можен постулат за врската меѓу ризик за ран фетален губиток и гестацискиот дијабетес може да биде врската меѓу спонтаните абортуси, полицистичната оваријална болест и инсулинската резистенција [37].

1.5.2.8 Изненадна фетална смрт

Сите форми на дијабетес за време на бременост се асоцирани со зголемен ризик за мртов плод. Субоптимална гликемиска контрола на мајката, фетална хипоксија и ацидоза се најважните патогенетски фактори на феталната кардијална дисфункција. Стапката за мртов плод кај ГДМ е 7.7/1000, додека кај недијабетични ниско ризични бремености е 3/1000 [38]. Затоа следењето на овие бремености бара мултидисциплинарна пренатална грижа, контрола на гликемија кај мајката, соодветно фетално следење (ултразвучно

иследување на фетален раст, мониторинг на фетални движења и нон стрес тест) и внимателна проценка за времето на породување [39].

1.5.3 Долгорочни промени- обезитет и метаболичен синдром во детството

Многу студии сугерираат дека една од причините за обезност кај децата е ГДМ. Има докази дека постои таканаречено фетално програмирање на обезност кога фетусите се изложени на дијабетес in utero (теорија дека епигенетски алтерации на различни гени на фетусот на ГДМ мајка in utero може да резултира во трансгенерациска трансмисија на ГДМ и тип 2 дијабетес) [40]. Децата од мајки со гестациски дијабетес имаат зголемен ВМІ, поголем обем на половината, повеќе висцерално и поткожно масно ткиво како и поцентрална дистрибуција на масното ткиво. Во пубертетот се подложни на метаболичен синдром како хипертензија, хипергликемија, обезитет, кардиоваскуларен ризик и ризик за дијабетес тип 2.

1.6. ДИЈАГНОЗА НА ГДМ

Препораките на International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) кои се поддржани од American Diabetes Association и базирани на Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome студијата (HAPO) се сите бремени жени да направат гликемија на гладно уште за време на прва антенатална контрола (табела 2) [43]. Ако гликемијата на гладно е нормална 75г ОГТТ ќе се прави меѓу 24 и 28 гестациска недела.

Табела 2: Дијагноза на ГДМ еднаква или надминува

Мерење на гликемија	Референтни вредности		
	mmol/l	mg/dl	
Гликемија на гладно	5.1	92	
1-h по оптеретување	10.0	180	
2-h по оптеретување	8.5	153	

Дијагноза на претходно постоечки дијабетес во бременост

-Мерење на гликемија	Консензус за референтни вредности
-Гликемија на гладно	$\geq 7.0 \text{ mmol/l}$ (126 mg/dl)
-A1C	$\geq 6.5\%$
-Случајна плазматска гликемија	$\geq 11.1 \text{ mmol/l}$ (200 mg/dl) да се потврди со гликемија на гладно или

- [↩](#)*Една или повеќе вредности од 75-g OGTT мора да биде еднаква или да ги надмине вредностите за дијагноза на ГДМ [43]

Табела 3: Стратегија за детекција и дијагноза на хипергликемични пореметувања во бременост

Прва пренатална посета

*Да се измери плазматската глукозана гладно, A1 C или случајна плазматска глукоза само кај високо ризични жени

Третман и следење за преегзистенцијален дијабетес

*Ако резултатите се

-Гликемија на гладно $\geq 5.1 \text{ mmol/l}$ (92 mg/dl) но $< 7.0 \text{ mmol/l}$ (126 mg/dl) ќе се дијагностицира како ГДМ

Прва пренатална посета

-Ако гликемија на гладно е $<5.1 \text{ mmol/l}$ (92 mg/dl), тестирање за ГДМ во 24 до 28 гестациска недела со 75-g OGTT

24–28 гестациски недели- дијагноза на ГДМ

2-h 75-g OGTT: да се спроведе после ноќно постење на сите жени кои немаат претходно постоечки дијабетес за време на тестирање рано во бременост;

-Очигледен дијабетес ако плазматска глукоза е $\geq 7.0 \text{ mmol/l}$ (126 mg/dl);

-ГДМ ако една или повеќе вредности се над референтните во првата табела;

-Нормален ако сите вредности на ОГТТ се помали од референтните во првата табела.

Постојат две стратегии: универзален и селективен скрининг.

Универзалниот скрининг значи скрининг кај сите бремени жени а селективниот опфаќа изведување на ОГТТ кај жени со присутен ризик фактор [44]. Рационалноста на скринингот за ГДМ вклучува:

-дијагноза на ГДМ и упатување на третман со цел да се намали матерналниот и неонаталниот ризик;

-идентификација на жени кои имаат зголемен ризик за развој на дијабетес мелитус тип 2 и зголемен кардиоваскуларен ризик во понатамошниот живот.

Жените со негативен ОГТТ а кои имаат ризик фактор за ГДМ и манифестираат макросомија или полихидрамнион можат да бидат подвргнати на рескрининг во 32 гестациска недела или подоцна.

Аргументи за и против употреба на IADPSG дијагностички критериуми на OGTT вредностите за дијагноза на ГДМ [45]

Аргументи за

-Раст на обезитетот и тип 2 дијабетесот во општата популација може да кореспондира со пораст на инциденцата на ГДМ;

-Третманот на ГДМ го подобрува перинаталниот исход (намалување на инциденцата на фетална макросомија, морталитетот и родилниот трауматизам);

-Третманот на ГДМ е релативно лесен со потреба од инсулин кај 8-20% од жените.

Аргументи против

-ОГТТ има слаба репродукцибилност;

-ГДМ е поврзан со детска обезност во услови на мајчина обезност;

-Прекумерната дијагноза на ГДМ може да резултира во прекумерен третман- порани интервенции и субсеквентно јатрогено предвременно породување, пораст на елективните породувања со царски рез (претпоставени крупни плодови), индукција на породувања и секундарни царски резови (неуспешни индукции на породување).

1.7 Проценка на ризик за ГДМ

Уште за време на првата пренатална контрола кај бремените жени треба да се процени ризикот за ГДМ [45]. Карактеристики на висок ризик за ГДМ се:

- историја на ГДМ во претходна бременост или глукозна интолеранција;
- возраст над 25 години;
- обезност;
- акушерско минато: претходна бременост со необјаснета фетална смрт или макросомија во претходна бременост (плод >4500g, над 90та перцентила за гестациска старост);
- семејна историја за дијабетес мелитус во прво колено;
- висок паритет;
- полицистичен оваријален синдром;
- повторувана гликозурија во бременост;
- ултразвучни параметри: макросомија (абдоминална циркумференца >90та перцентила), дебелина на постелка >6cm, полихидрамнион во актуелна бременост;
- неонатална хипогликемија, хипокалцемија или хипербилирубинемија во претходна бременост.

Среден ризик значи правење на ОГТТ меѓу 24 и 28 гестациска недела.

Низок ризик значи нетестирање но треба да се опфатат сите карактеристики:

- возраст < 25 години;
- нормална телесна тежина пред бременост;
- член на етничка група со ниска преваленца за ГДМ;
- нема дијабетес меѓу роднини од прво колено;
- нема историја на абнормална глюкозна толеранција;
- нема лоша акушерска историја.

1.8. Статистички предиктивен модел за ГДМ

Етницитетот, семејна историја за дијабетес, историја за ГДМ и индекс на телесна тежина се независни предиктори за ГДМ [46]. Користење на овие едноставни индикатори за ризик кои се лесно достапни од медицинската историја може да го олеснат процесот на скрининг на ГДМ. Ако ризикот за ГДМ може да се процени рано во бременоста навремени интервенции за време на пренаталната грижа може да резултираат во бенефит за здравјето на мајките и новородените [47].

1.9. Менаџмент на ГДМ

Тимски пристап е идеален за менаџирање на жените со ГДМ и секогаш треба да се примени кога е можно. Тимот треба да се состои од акушер, дијабетолог, нутриционист, акушерка и педијатар.

Гликемиска контрола

Само-мониторинг може да се постигне со користење на капиларен глюкозен систем. Тој е оптимален метод и е добро толериран од повеќето жени. На почетокот на саомониторингот барем една гликемија на гладно и една гликемија 1 час постпрандијално треба дневно да се направи. Фреквенцијата може да се менува зависно од резултатите од глюкозниот мониторинг и прогресијата на бременоста [49]. Ако саомониторингот не е возможен, гликемија на гладно и 1 час постпрандијално преку капиларна или венска крв лабораториски треба да се прави редовно на 1 до 2 неделни интервали. Кај бременостите со ГДМ вредноста на саомониторингот на глюкозата во крв и соодветната инсулинска терапија во превенција на макросомија и асоцирани перинатални компликации се демонстрирани со бројни студии [50].

Langer and Hod ја поддржуваат целта на препорачаната гликемија на гладно <5.5 mmol/l [51]. Овие автори покажуваат дека стапката на макросомични новородени расте кај ГДМ третиран со диета ако гликемија на гладно е помеѓу 5.3 и 5.8 mmol/l споредено со оние кај кои гликемијата е помалку од 5.3 mmol/l. Инсулинскиот третман се покажал дека

ја намалува стапката на LGA на 10.3% кај ГДМ бременостите. Континуираниот глукозен мониторинг (КГМ) иако може да ги открие високите постпрандијални пикови кои не мора да се забележат со само-мониторинг до сега не е препорачан за рутинска употреба во третманот на ГДМ.

Според Australian Diabetes in Pregnancy Society целни нивоа се:

- Гликемија на гладно $<5.5 \text{ mmol/L}$;
- 1 h постпрандијални капиларни глукозни нивоа $<8.0 \text{ mmol/L}$;
- 2 h постпрандијални капиларни глукозни нивоа $<6.7 \text{ mmol/L}$.

Ако со саомониторингот се откријат глукозни нивоа над овие вредности или има докази за компликации како ексцесивен фетален раст третман со инсулин може да биде неопходен [52].

Диета

Диетарната терапија е примарна терапевтска стратегија за постигнување на прифатлива гликемиска контрола кај ГДМ. Главна цел на диететскиот режим е избегнување на пикови на глукозните нивоа во крвта. Тоа може да се направи со распределување на јаглехидратниот внес низ оброците и ужините во тек на денот и користење на споро ослободувачки јаглехидратни извори [53].

Бидејќи инсулинската резистенција е најголема наутро, утринските јаглехидрати треба да се ограничат највеќе. Ингестија на повеќе влакна во зрнести производи и зеленчук се препорачува. Изборот на исхрана треба да обезбеди соодветно добивање на тежина и нормогликемија без кетонурија. Регуларна умерена физичка активност се советува иако нема консензус за специфични програми за вежбање кај ГДМ [54].

Инсулинска терапија

Ако дијабетичната диета, умерена физичка активност или орална терапија не е доволна за адекватна контрола на глукозните нивоа инсулинска терапија може да биде потребна. Треба да се разгледа оваа опција ако плазматските глукозни нивоа не се задоволителни во еден или повеќе случаи за време на 1 до 2 недели следење, собено ако има клинички или ултразвучни параметри за макросомија [55]. Хуманите инсулини и инсулинските аналози може да се користат. Тие се покажале безбедни кај тип 1 дијабетес но може да се користат и кај ГДМ. Дозите се обично повисоки од оние потребни за не-гравидни пациентки и треба да се ревидираат често за да се постигне адекватна гликемиска контрола [56]. Особена грижа треба да се превземе за да се минимизира ризикот за хипогликемија особено во ноќните епизоди. Бенефитот од воведување на инсулинска терапија по 38 гестациска недела не е докажан. The ACHOIS студијата покажала дека стапката на

сериозните перинатални компликации е сигнификатно пониска кај жени кои примиле совети за диета, крвен глукозен мониторинг и инсулинска терапија како што е потребна отколку кај жени со рутинска грижа [57].

Орални хипогликемични лекови

Инсулинската терапија може да биде неприфатена заради потребата од мултипли ињектирања, болка на местото на апликација, соодветна обука за третман (проблем во земји со низок развој). Затоа се појавила потреба од истражувања за орални антидијабетици како алтернативна опција на инсулинската терапија. Предноста на овие лекови е лесно дозирање, чување и употреба. Грижата за препорачување на орални хипогликемици е заради можни ризици од трансплацентарен премин и последователна фетална тератогенеза. Според студиите стапката на конгенитални малформации не се разликува меѓу бременостите третирани со инсулин и орална терапија и истата може да биде безбедна во бременост [58].

Метформинот има молекуларна тежина од 129 Да и ја минува плацентарната бариера. Краткорочната безбедност за мајката и фетусот со метформин е докажана но долгорочната безбедност сеуште се истражува [60,61]. Улогата на метформинот се експандира за третман на гестациски дијабетес мелитус, полицистична оваријална болест а неодамна експериментални и обсервациски студии сугерирале дека метформинот може да има место и во превенција на прееклампсија кај обезни жени [63]. Langer и соработници правеле студија на споредба на глибирид со метформин и нашле дека нема сигнификантна разлика во матерналната гликемска контрола, LGA плодовите, неонаталната хипогликемија, феталните аномалии или стапката на царски рез меѓу групите [58]. Бројни студии прават споредба на исходот на гестациски дијабетес мелитус третирани со диета, инсулин и метформин. Според истите постои можност за помала инциденца на макросомија кај третманот со метформин а поголема инциденца на SGA и неонатална хипогликемија кај третираните со инсулин [59, 64]. Во секој случај оралните антидијабетици се клинички ефективна алтернатива на инсулинската терапија.

2.0. ПАТОФИЗИОЛОГИЈА НА ГДМ

ГДМ се јавува кога резервата на панкреасните β -клетки не е доволна да ја компензира прогресивната инсулинска резистенција во бременост. Намалената инсулинска сензитивност и зголемените антиинсулински хормони продуцирани од постелката (хуман плацентарен лактоген, пролактин и прогестерон) се причини за ГДМ.

Патогенезата на ГДМ е слична на таа на тип 2 дијабетес при што панкреатичната β -клеточна дисфункција и хроничната инсулинска резистенција играат одлучувачка улога. Бременоста како инсулин резистентна состојба може да ги открие дури и најмалите преегистирачки дефекти во инсулинската секреција или инсулинската сензитивност и

како последица на тоа релативна дисфункција на β -клетките се јавува [65]. Во патогенезата на ГДМ главна улога имаат фето-плацентарната единица и масното ткиво.

2.1 Улога на фето-плацентарната единица во развојот на ГДМ

Улога на постелката во развој на ГДМ

За време на бременоста со напредок на гестациската старост се зголемуваат димензиите на постелката, се покачуваат нивоата на хормони асоцирани со бременост како естроген, прогестерон, кортизол и плацентарен лактоген во мајчината циркулација заедно со прогресираща инсулинска резистенција. Ова вообичаено се јавува меѓу 20 и 24 недела од бременоста. Хуманиот плацентарен лактоген се покачува 10 пати во втората половина на бременоста. Тој стимулира липолиза која води до покачување на слободните масни киселини за да се обезбеди енергетски внес за мајката и глукоза и аминокиселини за фетусот. Токму покачувањето на слободните масни киселини директно интерферира со инсулин-дирижираниот внес на глукоза во клетките. Затоа хуманиот плацентарен лактоген се смета за потенциан антагонист на инсулинската активност во бременоста [65].

Плацентата игра активна улога и во медијација на инфламацијата кај жени со обезитет и ГДМ. Плацентата е инфламаторен орган а не е само тивок обсервер во овие процеси. Етаблирано е дека продукцијата на плацентарните цитокини е критична за одржување на бременоста. Цитотрофобластите и синциотиотрофобласти секретираат цитокини потребни во различни стадиуми од бременоста од имплантацијата до породување. Плацентарната структура и функција можат да бидат алтерирани во адаптивен одговор на обезитетот и плацентата може да биде таргет и извор на инфламаторни цитокини во бременостите со ГДМ [66].

2.2 Обезност и бременост

Зголемената преваленца на обезитет има достигнато епидемски пропорции во САД зафаќајќи една четвртина од адултната популација. Расте преваленцата на обезитет и во други индустријализирани области на светот особено Европа. Прекумерната телесна тежина придонесува за зголемен ризик од хипертензивни нарушувања во бременост, тромбоемболични компликации, оперативно завршување на породувањето, тешкотии во регионална и општа анестезија [67].

Обезноста, добивање тежина меѓу бремености и прекумерното добивање телесна тежина (gestational weight gain-GWG) во бременост го зголемува ризикот за ГДМ. Зголемен прегравиден индекс на телесна тежина и прекумерно добивање тежина во бременост се важни предиктори за морбидитет во бременост [68].

Обезноста е состојба на хронична субклиничка инфламација (метаинфламација) и е придружена со зголемено ослободување на слободни масни киселини, проинфламаторни

цитокини како TNF- α и IL-6, лесно покачување на CRP и пореметена секреција на адипокини како лептин, адипонектин, резистин, retinol-binding protein-4 (RBP-4), висфатин и апелин од адипоцитите [69]. Постојат докази дека матерналниот обезитет и ГДМ се асоцирани со промени во матерналниот, феталниот и плацентарниот инфламаторен профил. Адипокините и покачените липиди во бременост се асоцирани со промени во инсулинската сензитивност.

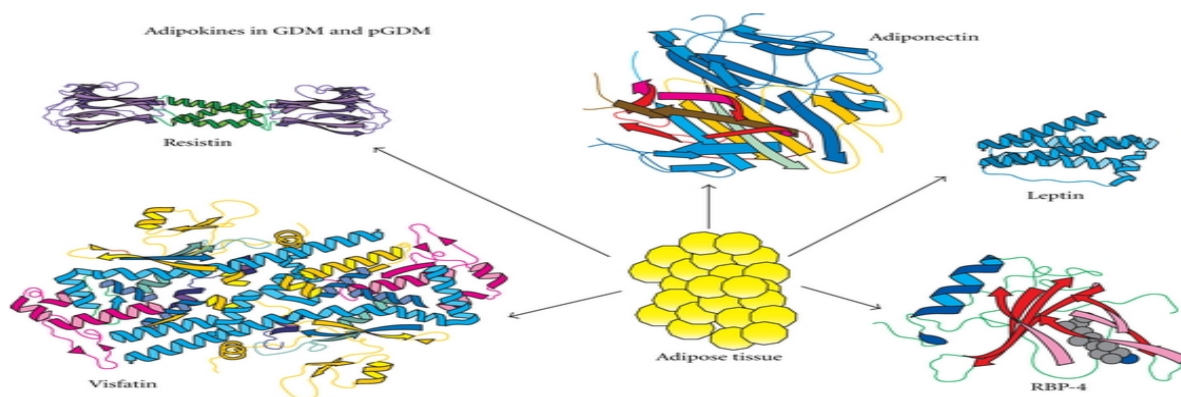
Експозицијата на матернална обезност може да резултира во “интергенерациски циклус” на обезитетот и инсулинската резистенција [70]. Импаکتот на експозиција на матернална обезност за време на периконцепцискиот период може да биде механизам со кој децата на обезните жени се програмирани да развијат вакво пореметување. Инфламаторните медијатори може *in utero* да ги програмираат феталното масно ткиво, црниот дроб и скелетните мускули за инсулинска резистенција во понатамошниот живот. Наодите од овие студии укажуваат на потреба од диететски интервенции на обезни жени пред бременост и околу времето на концепцијата за максимализирање на метаболичките бенефити за следната генерација.

2.3 Инсулинска резистенција кај ГДМ

Инсулинската резистенција главно се јавува заради зголемување на нивоата на естрогени, прогестерон, β -хуман хорионски гонадотропин, кортизол и плацентарен лактоген во мајчината циркулација. Нормално во бременост инсулинската резистенција се зголемува три пати повеќе отколку во негравидна состојба. Зголемената резистенција е на пострецепторско ниво и се јавува најверојатно заради покачени нивоа на еден или сите хормони од постелката. Со прогрес на бременоста, пораст на постелката и хормонската продукција се потенцира и инсулинската резистенција. Инсулинската резистенција е асоцирана со дисфункција на ендотелот и инфламација како и зголемена продукција на цитокини од масното ткиво. Инсулинската резистенција индуцирана од бременост се јавува кај ГДМ и состојби асоцирани со пореметена плацентација како прееклампсија и интраутерин застој на раст на плодот [70].

2.4 Адипокини во бременост

Од откривањето на лептинот во 1994, масното ткиво се смета за ендокрин орган кој секретира различни адипокини. Адипокините (слика 3) се група на протеини секретирани од адипоцитите кои се дизрегулирани кај обезност и придонесуваат за метаболни и васкуларни компликации. Кај обезноста адипокините излачени од адипоцитите и макрофагите делуваат во понатамошна егзацербација на инфламацијата на масното ткиво и намалување на инсулинската сензитивност во мускулите и хепарот [71].



Слика 3: адипокини

Комуникацијата меѓу масното ткиво и инсулинските таргет ткива како скелетни мускули и хепар е посредувана од адипокините: адипонектин, резистин, лептин, retinol binding protein 4 (RBP4) и tumor necrosis factor- α (TNF- α). Дизрегулација на оваа мрежа е критичен фактор за детериорирање на инсулинската сензитивност [66]. Иако постојат бројни хумани студии на адипокини кај ГДМ во последната декада, постои сигнификантна хетерогеност во овие студии во однос на дизајнот, карактеристики на популацијата, методите на анализа, време на колекционирање на крв и критериуми за дијагноза на ГДМ.

2.5 Инфламација во бременост со ГДМ

Бременоста е придружена со променет инфламаторен профил споредено со негравидна состојба. Нелимфоидното ткиво вклучувајќи ја постелката особено трофобластните клетки се главно место на продукција на цитокини во бременост. За време на нормалната бременост балансот меѓу T-helper клеточна активност е силно променет према анти-инфламаторен профил карактеризиран со Th-2 цитокини кои имаат протективна улога во фето-матернална врска и фаворизираат нормален исход на бременост [65].

Појачаниот инфламаторен одговор изразен со адипокините локално (масно ткиво, постелка и васкуларен ендотел) и системски (циркулирачки плазматски концентрации) може да бидат вклучени во неповолен исход за време на бременоста. Во последните години повеќе клинички и епидемиолошки студии покажале јасна поврзаност меѓу инфламаторни параметри и метаболни заболувања како обезност, тип 2 дијабет и ГДМ.

2.6 Биомаркери кај ГДМ

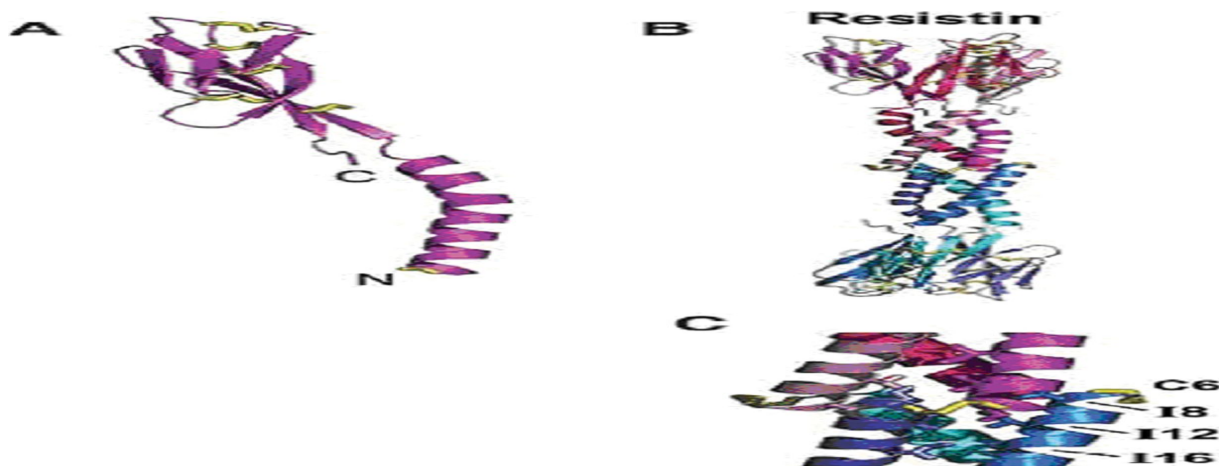
Предмет на интерес на бројни автори се серумските биомаркери вклучувајќи инфламаторни маркери, адипокини, ендотелијални функционални маркери и маркери на липиден метаболизам кај гестациски дијабетес. Повеќе автори ја потенцираат

потенцијалната употреба на овие маркери во предикција на ГДМ и се изработуваат предиктивни модели за рана интервенција [65].

2.7. Резистин и ГДМ

Steppan и соработници во 2001 година покажале дека адипоцитите лачат единствена молекула која се смета за хормон и ја нарекле резистин (што укажува на инсулинска резистенција) [72].

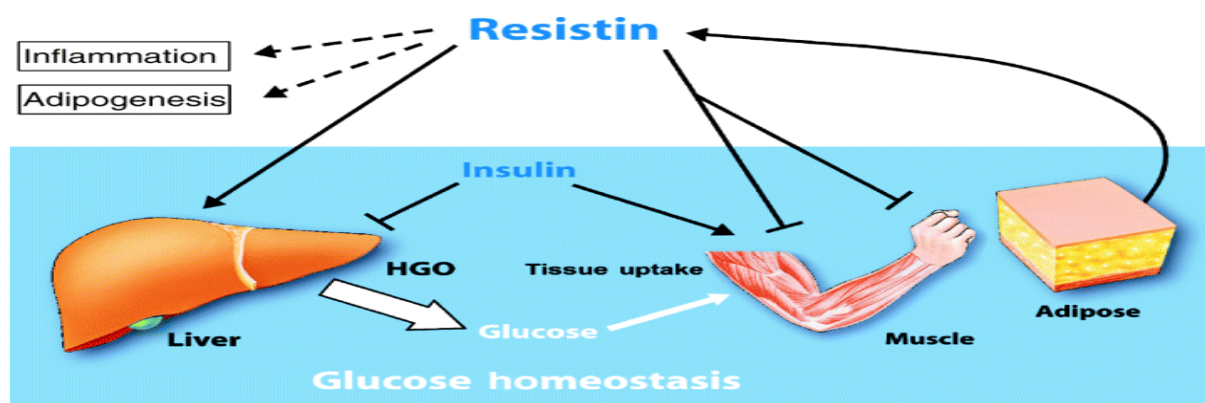
Резистинот (слика 4) е продукт на RSTN генот, пептиден хормон кој припаѓа на класата на цистеин богати протеини од RELM фамилија и е опишан како ADSF (adipose tissue specific secretory factor) или FIZZ3 (found in inflammatory zone). Резистинот е полипептиден хормон составен од 114 аминокиселини. Тој циркулира во хуманата крв како димерички протеин кој содржи два 92-аминокиселински полипептиди дисулфидно врзани со Cys 26 [73].



Слика 4: приказ на резистин

Тој е адипокин богат со цистеин оригинално опишан како молекуларна врска меѓу обезитетот и инсулинската резистенција кај експериментални животни. Заради критичка улога во регулирање на инсулинската сензитивност резистинот е имплициран во патогенезата на ГДМ. Резистинот е хормон излачен од моноцити, макрофаги и адипоцити. Во бременост е излачен и од постелката. Студиите покажуваат силна корелација меѓу резистинот и обезноста затоа што серумските нивоа на резистин се покачуваат со зголемување на адипозитетот [72].

Во плацентарните ткива за време на бременост е пронајдена резистинската генетска експресија и ова може да биде имплицирано во патогенезата на инсулинската резистенција во втор триместар на бременост и развој на ГДМ [73]. Четири физиолошки улоги има резистинот: метаболна адаптација на бременоста, индукција на хепаталната инсулинска резистенција, регулатор на адипогенезата и инфламација (слика 5).



Слика 5: дејство на резистинот

Резистин кај ГДМ бремености

Ромео и соработници покажале дека средното ниво на резистин е поголемо кај гравидни жени отколку кај негравидни жени [75]. Концентрациите на резистин се покачени кај пациентки со ГДМ споредени со бремени жени со нормална глукозна толеранција и е поврзан со проинфламаторниот интерлеукин-6 и други маркери на инсулинска резистенција [76].

Nicolaides и соработници ги истражувале матерналните серумски нивоа на резистин во 11-13 гестациска недела кај нормални и патолошки бремености и утврдиле дека кај бремености комплицирани со развој на ГДМ во прв триместар нивото на резистин сеуште не е алтерирано. Со напредок на гестациската старост плазматската концентрација на резистин расте [77]. Chen, Meggia и соработници покажале рапидно паѓање на резистинските нивоа по породување што сугерира придонес на плацентарното ткиво во продукција на резистин во бременост [78,79].

Lobo и соработници направиле мета анализа на 10 студии до и над 32 гестациски недели каде средната концентрација на резистин варира кај контролните жени од 0.05–22.21 ng/ml и кај ГДМ жените од 0.05–62.38 ng/ml [80].

Резистинот е повисок меѓу бремените жени со лоша гликемиска контрола и може да се користи за предикција на случаевите со постпартална глукозна интолеранција (Karatas и соработници) [81]. Aviram и соработници објавиле дека резистинот може да се користи за предикција на жените кои ќе имаат потреба од фармаколошка терапија за да се постигне гликемиска контрола кај ГДМ [82]. Siddiqui и соработници покажале дека жените со ГДМ имаат сигнификантно повисок резистин кој позитивно корелирал со липиден статус (LDL холестерол) и студијата потврдува дека овој маркер е вклучен во патофизиологијата на гестацискиот дијабетес мелитус [83].

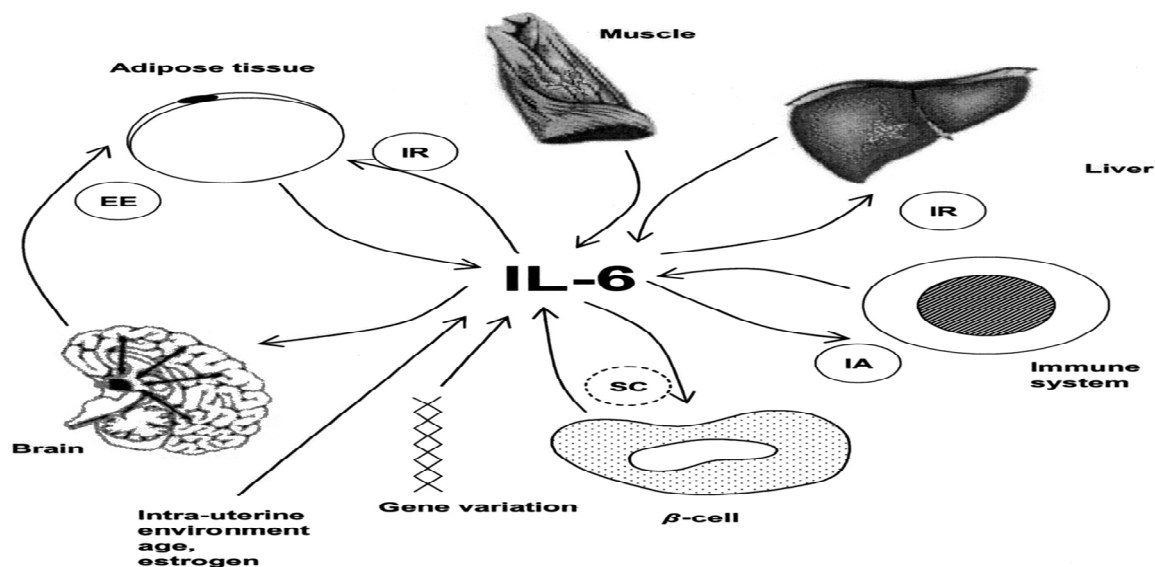
Резистинските нивоа во втор триместар кај жените без и со ГДМ имале позитивна корелација со родилната тежина на новородените. Студијата на Wang и соработници сугерира дека адипонектинот и резистинот играат важна улога во контрола на телесната тежина и може да се поврзани со појава на фетална макросомија [84].

Сеуште нема консензус за биолошката улога на оваа поново идентификувана молекула и дополнително светло е потребно за разјаснување на физиологијата и патофизиологијата на резистинот.

1.9.6.2 Интерлеукин-6 (IL-6)

Интерлеукинот 6 (IL-6) е интерлеукин кој делува како проинфламаторен цитокин и антиинфламаторен миокин. Во хуманата популација е енкодиран од IL6 генот и е секретан од Т клетките и макрофагите кои го стимулираат имуниот одговор за време на инфекција и траума, (слика 6) [86]. Интерлеукинот 6 е широко е распространет во женскиот репродуктивен тракт и гестациските ткива и има регулаторни функции во ембрионалната имплантација и плацентарен развој, како и имуната адаптација за толеранција на бременоста. Алтериран профил на цитокини е карактеристичен за необјаснет инфертилитет, рекурентни спонтани абортуси, прееклампсија и предвремени породувања[87].

Референтни вредности на интерлеукин 6 во општата популација се од 0.31 до 5.00 pg/mL. Иако е често истражуван во гравидитет сеуште според литературата нема дефинирано референтни вредности во трите триместри од бременоста. Според студијата на Graig и соработници средна вредност на интерлеукин 6 кај жени во втор триместар била 1.9 pg/mL, кај предвремени породувања 9.3 pg/mL а кај хориоамнионит 15.9 pg/mL. Кај терминските бремености средна вредност на интерлеукин 6 била 2.2 pg/mL а при породување 4.7 pg/mL[88].



Сл

ика 6: дејства на интерлеукин 6

Интерлеукин 6 во бременост со ГДМ

Покачување на IL-6 во бременост најмногу се должи на плацентарната продукција. Кај обезност, инфламација, ГДМ и тип 2 дијабетес има покачување на на циркулирачките нивоа на IL-6 два до три пати над референтната граница. Ова покачување има позитивна корелација со покачена концентрација на гликоза, индексот на телесна тежина и намалената инсулинска сензитивност.

Ќи и соработници потврдиле дека серумските нивоа на IL-6 и високо сензитивниот Ц реактивен протеин се покачени кај жени со ГДМ и низ различни механизми учествуваат во патогенезата на ГДМ [89].

Morisset, Dube и соработници правеле лонгитудинална студија на 47 жени скринирани со 75 г ОГТТ во 26 гестациски недели (20 ГДМ, 27 контролни). IL-6 е мерен со ELISA за време на ГДМ скинингот и 2 месеци пост партум. IL-6 концентрациите биле сигнификантно повисоки кај жени со ГДМ споредени со контролните (1.47 ± 0.72 vs. 0.90 ± 0.32 pg/mL). Слични резултати биле добиени два месеци постпартално додека IL-6 останува сигнификантно повисок кај жени со ГДМ споредено со контролните (1.88 ± 0.85 vs. 1.41 ± 0.87 pg/mL) [90]. Резултатите покажале дека ГДМ е асоциран со елевирани IL-6 нивоа независно од степенот на обезитет за време на бременост и по породување. IL-6 ја стимулира продукцијата на протеините на акутна фаза во одговор на различни стимули.

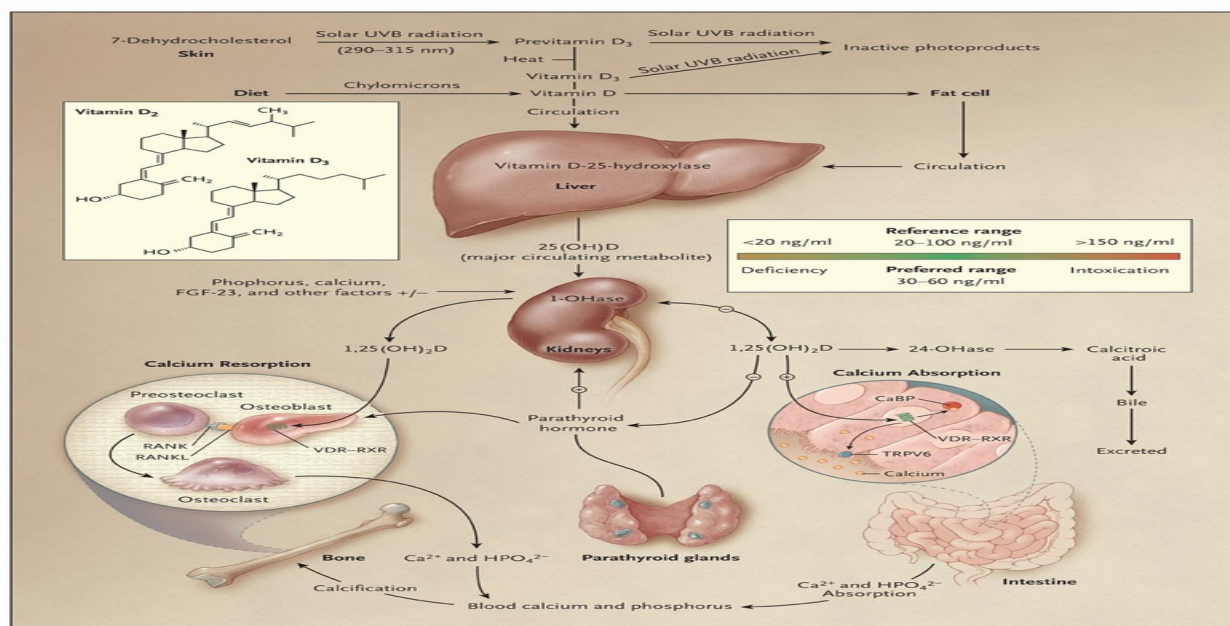
Houser и соработници правеле студија на 1600 испитаници од кои 5% развиле ГДМ и потврдиле дека покачени нивоа на интерлеукин 6 се асоцирани со зголемена веројатност за развој на ГДМ. Стапката на ГДМ била сигнификантно повисока кај групата со покачен интерлеукин 6 споредено со нормалната група, 10.5% vs 4.9% [91]. Nergiz и соработници објавиле дека галанинот и интерлеукин 6 се сигнификантно асоцирани со маркерите на

инсулинска резистенција и може да играат важна улога во регулација на глукозната хомеостаза [92]. Hassiakos и соработници ја проучувале матуралната серумска концентрација на интерлеукин 6 во 11 до 14 гестациска недела кај нормални и бремености комплицирани со ГДМ. Интерлеукин 6 бил покачен кај ГДМ групата (средна концентрација 2 pg/ml) споредено со контролната група (средно 1.5 pg/ml). Според оваа студија комбинација на матурални карактеристики и серумски нивоа на IL-6 може да обезбедат предиктивен модел за ГДМ [93].

Потребни се понатамошни студии за улогата на инфламаторните медијатори кај бременостите со ГДМ во секој триместар од бременост и постпартално.

1.9.6.3. Витамин Д кај бременост со ГДМ

Витамин Д (слика 7) е стероиден хормон кој се синтетизира во кожата од калциферол во 7-дехидрохолестерол по експозиција на ултравиолетова радијација и се метаболизира со два стадиуми на хидроксилација иницијално во хепарот и субсеквентно во бубрезите за да се формира биолошки активен хормон калцитриол, слика 7 [96].



Слика 7: Синтеза и метаболизам на витамин Д во регулација на калциум, фосфор и коскен метаболизам [96]

Главна циркулирачка форма на витамин Д е 25(OH)D кој се врзува за витамин Д врзувачки албумин во плазмата и е најдобар достапен маркер на витамин Д статусот [96]. Ја одржува хомеостазата на калциум и фосфор и промовира коскена минерализација.

Витаминот Д ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) игра улога и во многу други биолошки процеси како целуларен раст, диференцијација и метаболички модулации [97].

Постојат докази во анимални и хумани студии дека витаминот Д игра улога во глукозната хомеостаза и инсулинската резистенција. Специфични рецептори за $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ биле детектирани во панкреатичните β клетки претпоставувајќи веројатен ефект на витаминот Д на секрецијата на инсулин. Витаминот Д делува на плазматските калциумски нивоа кои ја регулираат инсулинската секреција но и ја подобруваат инсулинската сензитивност на таргет клетките (хепар,скелетни мускули и масно ткиво) [98].

Ниски нивоа на 25-OHD според повеќе студии се поврзани со маркери на инсулинска резистенција во вториот триместар. Постојат докази дека дефецитот на витамин Д е асоциран со зголемен ризик за прееклампсија, гестациски дијабетес мелитус, интраутерин застој во раст на плодот, макросомија и породувања со царски рез [99].

Дефецит на витамин Д во бременост

Витамин Д дефецитот е чест кај бремените жени особено кај оние со неадекватна исхрана и намалена експозиција на сонце. Можни причини се потребите за раст на фетусот, неадекватен внес на витамин Д и лимитирана експозиција на сонце кај некои популациони групи. Дефецитот на витамин Д во бременост може да придонесе за абнормална гликемиска регулација. Обсервациските студии за матерналниот витамин Д статус и ризик за ГДМ се конфликтни а тоа може да се должи на разлики во мерење на витамин Д или разлики во етницитет на популацијата, географска локација, гестациска возраст на земање примерок и дијагностички критериуми за ГДМ [100].

Серумското ниво на витамин Д се намалува со зголемување на индексот на телесна маса, повисок е во летните месеци споредено со зимските и е понизок кај пушачи [100].

Иако нема консензус за оптимални нивоа на витамин Д според повеќето асоцијации клинички категории на витамин Д статус се: тежок дефецит ($<25 \text{ nmol/L}$), умерен дефецит ($25-50 \text{ nmol/L}$), инсуфициенција ($50-75 \text{ nmol/L}$) и суфициентен статус ($\geq 75 \text{ nmol/L}$) [101].

Во лонгитудинална студија на Holmes и соработници плазматското ниво на $25(\text{OH})\text{D}$ било одредено кај 99 брени жени во 12, 20 и 35 гестациска недела и 38 негравидни жени. Плазматските нивоа на $25(\text{OH})\text{D}$ биле пониски кај бремените споредено со негравидни жени. Од бремените жени 35%, 44% и 16 % биле класифицирани како витамин Д дефецитни, $25(\text{OH})\text{D} < 25 \text{ nmol/l}$ во 12, 20 и 35 гн соодветно [102].

Zhang C и соработници ја проучувале асоцијација меѓу матерналните $25\text{-}[\text{OH}]\text{D}$ концентрации во рана бременост и ризикот за ГДМ преку пропективна кохортна студија на 953 брени жени. Меѓу жените кои развиле ГДМ матерналните плазматски $25\text{-}[\text{OH}]\text{D}$ концентрации во 16 гн биле сигнификантно пониски од контролните. Околу 33% од

ГДМ случаевите споредени со 14% од контролните имале матернални плазматски 25-[ОН] D концентрации конзистентни со дијагноза на витамин Д дефицит [103].

Harris и соработници правеле студија на 1314 бремени жени во преокт Viva за асоцијација на матернален 25[ОН]D за време на бременост со ГДМ. Најдено е дека 25(ОН)D нивоа <25 nmol/L има кај 4% од жените со нормална глюкозна толеранција и 13,2% од жените со ГДМ. Според оваа студија жените со нивоа на 25(ОН)D <25 vs ≥25 nmol/L имале поголем ризик за ГДМ [104, 105].

Maghbooli и соработници нашол во студија на 740 жени дека споредено со жените со 25(ОН)D нивоа < 25 nmol/L жените со ниво > 25 nmol/L имале намалена веројатност за развој на ГДМ и со раст на нивото на витаминот Д глюкозните нивоа биле пониски [106].

Скрининг на витамин Д дефицит и суплементација во бременост

Во овој момент има недоволно докази за препораки за скрининг на сите бремени жени за витамин Д дефицит. За бремени жени со зголемен ризик за витамин Д дефицит матерналните серумски витамин Д нивоа треба да се изработуваат според индивидуална клиничка одлука [107].

Сите бремени жени според Royal College of Obstetricians and Gynaecologists треба да примаат суплементација од 400 IU. Иако треба да се почека завршување на рандомизирани клинички студии повекето експерти се согласуваат дека 1000 до 2000IU витамин Д дневно е безбедна доза за жените со витамин Д дефицит [108].

Теоријата дека ниски 25(ОН)D нивоа може да бидат дел од каузалната нишка меѓу обезитетот и ГДМ остава можност обезните жени да имаат бенефит од суплементација со витамин Д и таква интервенција да го намали нивниот ризик за ГДМ.

Ко-суплементација со витамин Д и калциум меѓу жените со ГДМ контролирани со диета подобрува неколку маркери на метаболен статус вклучувајќи инсулин, глюкоза и холестерол. Дали такво подобрување на овие параметри ќе се преведе во клинички значајна редукција на неповолните секвели на ГДМ останува непознато. Охрабрувачки резултати од Аземи и соработниците ја оправдува инвестицијата во големи рандомизирани плацебо контролирани студии на суплементација на витамин Д со или без калциум за жените со ГДМ. Такви истражувања треба да утврдат дали со суплементација кај ГДМ ќе има подобрување на перинаталниот исход како царски рез, макросомија, хипогликемија и респираторен дистрес на новороденото [109].

2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ДОКТОРСКАТА СТУДИЈА

Гестацискиот дијабетес мелитус е во пораст на светско ниво и е асоциран со сигнификантен матернален и неонатален морбидитет. Како што расте стапката на

матернална обезност и инциденцата на ГДМ многу е важно да се разберат ризик факторите за ова заболување. На нашето поднебје постојат недоволниот број на научни студии за оваа проблематика.

Рандомизирани контролирани студии покажале дека третманот на ГДМ дава подобар мајчин и неонатален исход. Но и со строга гликемиска контрола жените со ГДМ сеуште имаат зголемен ризик за неповолен исход од бременоста. Затоа истражувањата за метаболните и инфламаторните промени и нивните биомаркери како резистин, интерлеукин 6 и витаминот Д може да обезбедат контекст и информации за патофизиологијата и предвидување на ризик кај бремености со ГДМ.

Релативно малку е позната важноста на овие маркери кај ГДМ и нивниот ефект на исходот од бременоста. Со евалуација и следење на овој тип инфламаторни и други биомаркери кај ГДМ би се надополнила палетата анализи и показатели за исходот на мајката и новороденото кај бременостите со ГДМ.

Овие биомаркери може да помогнат во планирање на исходот од дијабетичните бремености и можноста за таргетираны превентивни и предиктивни стратегии. Токму ова претставуваат главните мотиви за изработка на оваа докторска дисертација.

3. ЦЕЛИ НА ДОКТОРСКАТА СТУДИЈА

- Да се утврди дали има поврзаност меѓу повисока вредност на резистин и ГДМ;
- Да се утврди поврзаност меѓу повисока концентрација на IL-6 и ГДМ;
- Да се утврди витамин Д статус кај бремени жени со ГДМ споредени со жени со нормална гликемиска толеранција;
- Да се утврди влијание на прекумерната телесна тежина и обезитетот во бременост со ГДМ врз пореметување на нивоата на овие биомаркери;
- Да се утврди концентрацијата на резистин, интерлеукин 6 и витамин Д кај нормогликемичните бремени жени;
- Да се утврди влијанието на прекумерната телесна тежина кај нормогликемичните жени на концентрацијата на овие маркери;
- Да се утврди влијанието на концентрацијата на овие маркери врз перинаталниот (матернален и неонатален) исход кај овие бремености;
- Да се утврдат социо-демографските карактеристики на бремените жени со ГДМ;
- Да се добијат информации кои ќе помогнат во изработка на модели за рана предикција.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Проспективна клиничка лонгитудинална case control студија е спроведена на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство Скопје во период од 2016 и 2017 година. Учесниците во студијата се селектирани од бремените жени кои ја реализираа пренаталната грижа во амбулантско-поликлиничкиот дел на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство во Скопје во тој период.

Од бремените жени кои правеа 75g ОГТТ во биохемиската лабораторија на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство беа селектирани и издвоени бремените жени со гестациски дијабетес мелитус и BMI >25 и BMI <25. Исто така од бремените жени со негативен ОГТТ (контролната група) беа селектирани бремените жени со BMI >25 и BMI <25 во иста гестациска старост, паритет и матернална возраст. Бремените жени се упатени на ОГТТ од гинеколозите од примарно, секундарно или терциерно ниво во рамки на спроведување на универзален скрининг за ГДМ. Сите пациентки се поделени на 4 групи:

1. Нормален ОГТТ и BMI <25kg/m²;
2. Нормален ОГТТ и BMI >25kg/m²;
3. ГДМ со BMI <25kg/m² и
4. ГДМ со BMI >25kg/m².

Учесниците се интервјуирани од лекар со прашалник напишан на македонски јазик. Преку прашалникот се колекционирани социодемографски податоци, информации за сегашната бременост, навики, едукација, етницитет, лична, репродуктивна како и семејна анамнеза.

5.1. Критериуми за партиципација во клиничкото испитување:

5.1.1 Инклузиони критериуми:

- Матернална возраст 18-45 години;
- Достапност на пациентките за следење;
- Гестациска старост потврдена со ултразвук од прв триместар;
- Прва пренатална контрола спроведена пред 20 гестациска недела;
- Дијагностициран ГДМ со орален глукоза толеранс тест (75g ОГТТ) според критериумите на IADPSG [11].

5.1.2 Ексклузиони критериуми:

- Пред-гестациски дијабетес;

- Хронична хипертензија;
- Хронични инфламаторни болести кои се третираат со кортикостероиди;
- Мртов плод;
- Фетални аномалии;
- Амниоинфекциски синдром.

Дијагноза на ГДМ

ГДМ е дијагностициран според препораките на IADPSG [11] меѓу 24 и 28 гн со 75g OGTT (glucose oxydase, Beckman Glucose Analyzer) изведен утрински по ноќно постење со венска крв земена на гладно, 60 и 120 минути по ингестија на стандардно оптеретување со 75g глюкоза растворена во 200ml вода и референтни вредности: на гладно < 5,1, по 1-h < 10,0, по 2-h < 8,5 mmol/L. Гестациската возраст е калкулирана од датата на последна менструација и потврдена со ултразвук во рана бременост (прв триместар).

Resistin, IL-6 и витамин Д се изработени од 3ml периферна крв добиена со венепункција на кубитална вена. Серум е добиен со центрифугирање ($1000 \times g$ во тек на 20 минути), замрзнат на $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ за дополнително одредување на анализите по колекција на сите примероци. Во Авицена лабораторија (сертифицирана според МКС EN ISO 15189 - 2013) се изработени анализите:

1. Витамин Д - систем Siemens Advia Centaur XP - со метод на директна хемилуминисценција;
2. Интерлеукин 6 (IL-6) - систем Siemens Immulite 1000 - со метод на ензимски амплифицирана хемилуминометрија;
3. Резистин - комплетно автоматизиран апарат Awareness Technology (USA) - со ELISA метод (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

Сите анализи беа изработени од исти примероци и во ист временски интервал.

ПРИНЦИП НА ТЕСТОТ BIOVENDOR HUMAN RESISTIN ELISA

Biovendor Human Resistin ELISA е сендвич ензим имуноесеј за квантитативно мерење на хуманиот резистин.

Стандардите, примероците и контролите се инкубирани во микроплејт обложени со поликлонални анти-хуман резистин антитела. По инкубација од 60 минути и перење со биотин обложени поликлонални антихуман резистин антитела се додаваат и се

инкубираат со резистинот за 60 минути. По следното перење стрептавидин –HRP конјугат е додаден. По 60 минутна инкубација и последното перење преостанатиот конјугат реагира со растворот. Реакцијата е стопирана со додавање на кисел раствор и абсорбенцијата на преостанатиот жолт продукт е измерена. Абсорбенцијата е пропорционална на концентрацијата на резистин. Стандардна крива е конструирана од плоттинг вредноста на абсорбција наспроти концентрација на стандарди и концентрацијата на непознати примероци е детерминирана со користење на стандардна крива.

Сензитивност

Лимит на детекција дефиниран како концентрација на анализатот кој дава абсорбенција повисока од средната абсорбенција на слепата проба плус три стандардни девијации е калкулирана од вистинските вредности на хуман резистин и е 0.012 ng/ml.

Лимит на есејот

Резултатите кои надминуваат нивоа на резистин од 50 ng/ml треба да бидат повторени со порастворени примероци.

Специфичност

Антителата користени во овој ELISA тест се специфични за хуманиот резистин со недетектабилна вкрстена реактивност со хуманиот лептин, лептин рецепторот, RELM-beta на 100ng/ml. Детерминирањето на резистин не интерферира со хемоглобин (1.0mg/ml), билирубин (170mmol/l) и триглицериди (5.0 mmol/l).

ПРИНЦИП НА ТЕСТОТ ИНТЕРЛЕУКИН 6 (IMMULITE 1000)

IMMULITE 1000 IL-6 е наменет за *in vitro* дијагностичка употреба и квантитативно мерење на интерлеукин 6 во серум, EDTA или хепаринизирана плазма како помагало во проучување на инфламаторните процеси. IMMULITE 1000 IL-6 е ензимски обележан, хемилуминисцентен секвенцијален имунометриски есеј. IL-6 тест единиците (L6P1) содржат лежиште обложено со моноклонално анти IL-6 антитело.

Очекувани вредности- непараметриските ниски 95% вредности се од недетектабилни до 3.4 pg/ml.

Апсолутна граница е од недетектабилна до 5.9 pg/ml.

Аналитичка сензитивност е 2 pg/ml.

ПРИНЦИП НА ТЕСТОТ ВИТАМИН Д (ADVIA Centaur Vit D total assay)

ADVIA Centaur Vit D total assay е наменет за ин витро дијагностичка употреба во квантитативно детерминирање на тотален 25(ОН) витамин Д во хуман серум и плазма (EDTA, lithium-heparin, sodium-heparin). Advia Centaur Vit D assay е 18 минутен антителио компетитивен имуноесеј што користи анти-флуоресцин моноклонално антителио ковалентно врзано за парамагнетни партикли (PMP), анти-25 (ОН) витамин Д моноклонално антителио обележано со acridinium ester (AE) и витамин Д аналог обележан со флуоресцеин. Инверзна врска постои меѓу количината на витамин Д во примероците од пациентот и количината на релативни светлосни единици (RLU) детектирани во серумот.

ADVIA Centaur Vit D assay ги мери концентрациите на витамин Д од 9.3-375nmol/l (3.7-150ng/ml). ADVIA Centaur Vit D assay покажува висока специфичност за 25(ОН) витамин D2 и 25(ОН) витамин D3.

Сензитивност: лимит на слепа проба е 1.60 nmol/l, лимит на детекција 8 nmol/l и лимит на квантификација е 8.8 nmol/l. Лимит на детекција е најниска концентрација на 25(ОН) витамин Д што може да биде детектирана со 95% веројатност.

Функционалната сензитивност на ADVIA Centaur Vit D есејот е 8.33 nmol/l.

СЛЕДЕЊЕ НА БРЕМЕНИТЕ ЖЕНИ

Телесна тежина и висина на пациентките е измерена со медицинска скала. Пресметан е индекс на телесна маса во бременост (Body Mass Index-BMI) по следата формула = тежина (kg) /висина(m²). Според Institute of Medicine категории на телесна тежина се: потхранетост (BMI<18,5), нормална тежина (BMI=18,5-24,9), прекумерна тежина (BMI=25-29,9) и обезитет (BMI>30) [111].

На месечно ниво е следено добивањето на телесна тежина на бремените жени, мерен крвниот притисок и анализирана урина за протеинурија. Нотирано е гестациско добивање на телесна тежина (gestational weight gain- GWG во килограми).

Во 32 и 36 гестациска недела е реализирано ултразвучно мониторирање на фетален раст и волумен на амнионска течност соодредување на стандардни фетални биометриски параметри (Hadlock, [112]): EFW(estimated fetal weight-проценета фетална тежина), бипариетален дијаметар (biparietal diameter-BPD), обем на глава (head circumference -HC), обем на абдомен (abdominal circumference-AC), должина на фемур (femur length- FL) и Doppler на фетоматернална единица (arteria umbilicalis и arteria cerebri media) со ултразвучен апарат Voluson E7. Нотирана е обилната околуплодова вода (полихидрамнион: AFI-amniotic fluid index >24cm) и задебелување на постелката (дијаметар на постелка во милиметри треба да одговара на гестациски недели +/- 10mm).

Користен е трансабдоминален скенер со 3.5 MHz трансдјусер. Дебелината на постелката е мерена близу инсерцијата на папочната врвца со 1mm прецизност на ниво на најголемата дебелина перпендикуларна на утериниот зид а утериниот миометриум и ретроплацентарните вени се исклучени (Ichiro Miwa, [21]).

Во рамки на аненаталната грижа пациентките со ГДМ се почесто следени: кардиотокографија и ултразвучен мониторинг согласно клиничкиот протокол.

Од страна на педијатар во 1 и 5 минута по породување е проценет АПГАР скор на новороденото (респирации, срцева фреквенција, мускулен тонус, рефлекс и боја на кожа). Секој критериум се бодува со 0, 1 или 2 зависно од обсервираната кондиција.

По породување во рок од 5 минути од страна на лекар папочната врца е двојно клемувана и е земен крвен примерок од умбиликална артерија за артериска гасна анализа (Rapidpoint 405, Siemens). Кај новородените од мајки со ГДМ и контролната група неонаталната крв за глукозни нивоа (glucose oxydase, Beckman Glucose Analyzer) и ниво на билирубин (Total Bilirubin assay, ARCHITECT c Systems) е колекционирана според педијатриска проценка.

Податоци за перинатален исход:

Детални медицински и клинички информации за исход од породувањето за сите мајки и новородени се добиени од матерналните и неонаталните медицински истории: начин на породување, компликации за време и по раѓањето, престој на новороденото на одделот за неонатологија или интензивна нега.

Композитен матернален исход вклучува:

- добиена телесна тежина во бременост (GWG, gestational weight gain);
- хипертензивни нарушувања во бременост: хипертензија индуцирана од бременост, прееклампсија (крвен притисок $>140/90$ mmHg со протеинурија > 0.3 g/24 h или ++ на изолиран примерок);
- предвремено породување (<37 гестациски недели);
- породување со царски рез;
- интраутерина фетална смрт.

Ултразвучни параметри:

- Large for Gestational Age (LGA): Estimated Fetal Weight (ултразвучно проценета фетална тежина) >90 перцентила за гестациска возраст;

- Small for Gestational Age (SGA): Estimated Fetal Weight (ултразвучно проценета фетална тежина) <10 перцентила за гестациска возраст;
- полихидрамнион;
- дијаметар на постелка во mm.

Композитен неонатален исход вклучува:

- неонатални родилни телесни мерки (тежина/должина на новороденото);
- Apgar score на новороденото во 1', 5';
- ацидобазен статус на новороденото во рок од 5 минути од породувањето;
- родилен трауматизам (повреда на plexus brachialis, фрактура на humerus, clavícula или на череп);
- конгенитални малформации;
- неонатална хипербилирубинемија: >12 mg/dl;
- клиничка и биохемиска неонатална хипогликемија: две или повеќе неонатални гликемии под 2.6 mmol/l;
- неонатален респираторен дистрес (RDS): потреба од барем 4 часа респираторна поддршка со суплементен кислород), транзитрна тахипнеа на новороденото.

Студијата е одобрена од етичкиот комитет и сите субјекти имаат потпишано информирана согласност.

5. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИ

Добиените податоци се обработени со статистички компјутерски програм SPSS 23 for Windows.

- нумеричките белези се прикажани со дескриптивна статистика (аритметичка средина, стандардна девијација, медијана и интерквартален интервал);
- квалитативните белези се прикажани со апсолутна и релативна застапеност;

- за компарирање на анализираните групи беа користени независни параметарски и непараметарски тестови (Student t-test for independent samples, Chi-square тест, Fisher exact тест, Mann-Whitney тест);
- за анализирање на поврзаноста меѓу одредени параметри беше користен Pearson-ов коефициент на линеарна корелација;
- униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа со одредување на вредноста на односот на превага (OR) и 95% Confidence interval се употребени за идентификација на сигнификантни предиктивни фактори за гестациски дијабетес мелитус;
- за сите анализи p вредноста $< 0,05$ беше земена како статистички сигнификантна.

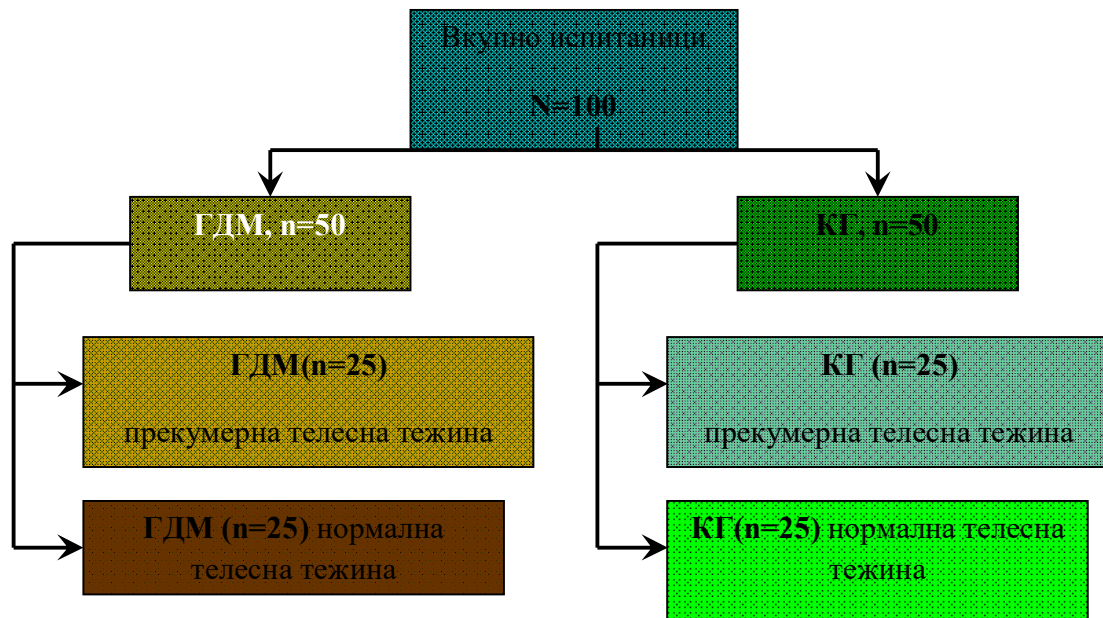
6. РЕЗУЛТАТИ

ОПИС НА ИСПИТУВАНАТА ГРУПА

Во истражувањето се вклучени 100 бремени жени кај кои е направен ОГТТ во биохемиската лабораторија на Универзитетската клиника за гинекологија и акушерство и кои се поделени во 4 групи (слика 8):

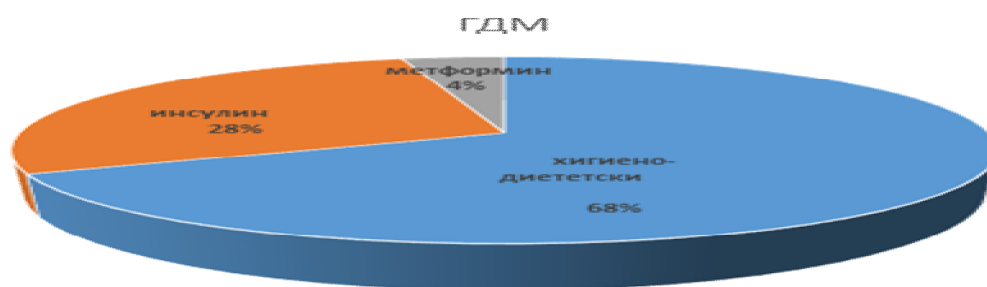
1. група од 25 бремени жени со гестациски дијабетес мелитус (ГДМ) и BMI>25,
2. група од 25 бремени жени со гестациски дијабетес мелитус (ГДМ) и BMI<25,
3. контролна група (КГ) од 25 бремени жени со BMI>25,
4. контролна група (КГ) од 25 бремени жени со BMI<25.

Слика 8



Бремените жени со ГДМ беа третирани со хигиено-диететски режим (n=34, 68%), со инсулинска терапија (n=14, 28%) и само две жени примаа метформин (n=2, 4%), слика 9.

Слика 9



СПОРЕДБА НА СОЦИОДЕМОГРАФСКИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ И АНАМНЕСТИЧКИТЕ ПОДАТОЦИ МЕЃУ ЖЕНИТЕ СО ГДМ И КГ

6.1. ВОЗРАСТ

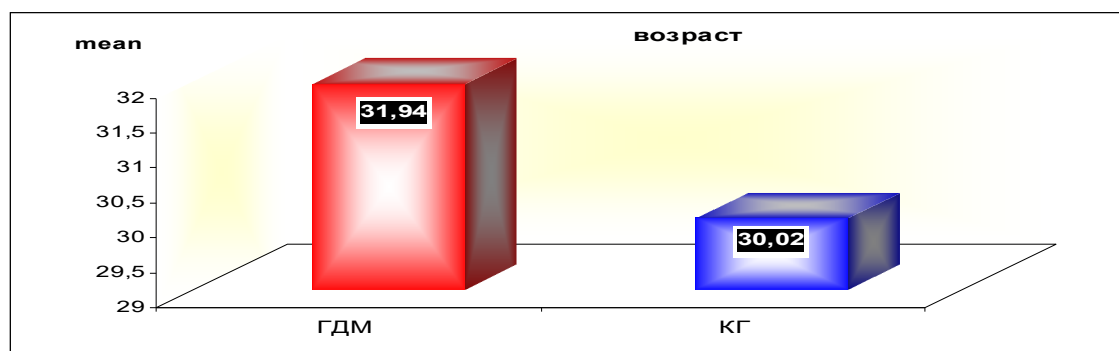
Бремените жени со и без гестациски дијабетес мелитус несигнификантно се разликуваа во однос на нивната возраст ($p=0.11$). Во групата со ГДМ просечната возраст е незначајно повисока во однос на КГ (31.94 ± 6.8 vs 30.02 ± 4.8 , табела 4, слика 10).

Табела 4- Возраст кај ГДМ и контролна група

Групи	Descriptive Statistics (возраст, години)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
ГДМ	31.94 ± 6.8	0.9	22 – 45	$t=1.64$
КГ	30.02 ± 4.8	0.7	18 – 43	$p=0.11$ ns

t (Student t-test)

Слика 10- Возраст и ГДМ



6.2. ОБРАЗОВАНИЕ

Основно и средно образование незначајно почесто имаа бремените жени со ГДМ наспроти нормогликемичните жени- 34% vs 24% и 40% vs 38% консеквентно, додека со завршено високо образование незначајно почесто беа испитаничките од КГ – 38% vs 26%. (табела 5). Според тоа нивото на образование на бремените жени немаше сигнификантно влијание на застапеноста на ГДМ ($p=0.36$).

Табела5- Образование кај ГДМ и КГ

Образование	Групи	p value
-------------	-------	---------

	N	ГДМ n=50 (%)	КГ n=50 (%)	
Основно	29	17 (34)	12 (24)	$X^2=2.01$
Средно	39	20 (40)	19 (38)	$p=0.36$ ns
Високо	32	13 (26)	19 (38)	

p(Chi-square test)

6.3. ЕТНИЧКА СТРУКТУРА

Етничката структура на групата бремени жени со ГДМ и КГ не се разликуваше сигнификантно ($p=0.076$). Македонките беа застапени со 44% во групата со ГДМ и со 40% во КГ а Албанките беа застапени со 46% во групата со ГДМ и со 42% во КГ, (табела 6).

Табела 6- Етничка припадност кај ГДМ и КГ

Етничка припадност	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Македонка	42	22 (44)	20 (40)	$p=0.076$
Албанка	44	23 (46)	21 (42)	
Мак. Муслиманка	1	1 (2)	0	
Бошњачка	6	0	6 (12)	
Турчинка	1	0	1 (2)	
Ромка	6	4 (8)	2 (4)	

p (fisher exact)

6.4. ДОБИЕНА ТЕЖИНА ВО БРЕМЕНОСТ (GWG)

Бремените жени со ГДМ незначајно повеќе ја зголемиле телесната тежина во бременост, компарирано со оние без ГДМ (12.54 ± 4.7 vs 11.44 ± 4.4 ; $p=0.23$, табела 7)

Табела 7-Добиена телесна тежина во бременост: gestational weight gain/GWG кај ГДМ и контролната група

Групи	Descriptive Statistics (GWG)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
ГДМ	12.54 $\pm$ 4.7	0.664	5 – 30	t=1.21
КГ	11.44 $\pm$ 4.4	0.622	3 – 20	p=0.23 ns

t (Student t-test)

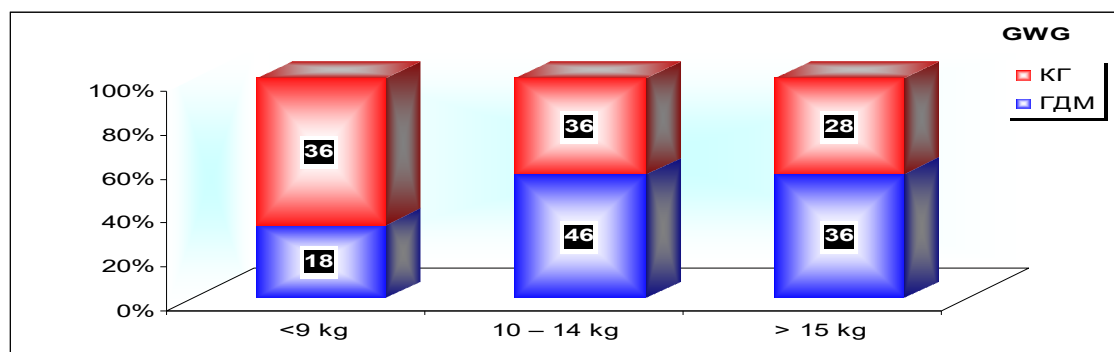
Испитаничките од групата со ГДМ почесто од оние од КГ добиле во тежина во бременоста меѓу 10 и 14 килограми – 46% vs 36%. Тие исто така почесто добиле и повеќе од 15 килограми – 36% vs 28%. Но разликата во опишаната дистрибуција на зголемена телесна тежина во бременост не беше статистички потврдена како сигнификантна (p=0.13, табела 8, слика 11).

Табела 8- GWG кај ГДМ и КГ

GWG	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
<9 kg	27	9 (18)	18 (36)	X ² =4.11
10 – 14 kg	41	23 (46)	18 (36)	p=0.13 ns
> 15 kg	32	18 (36)	14 (28)	

p(Chi-square test)

Слика11- GWG и ГДМ



6.5. ИНДЕКСОТ НА ТЕЛЕСНА МАСА (BMI)

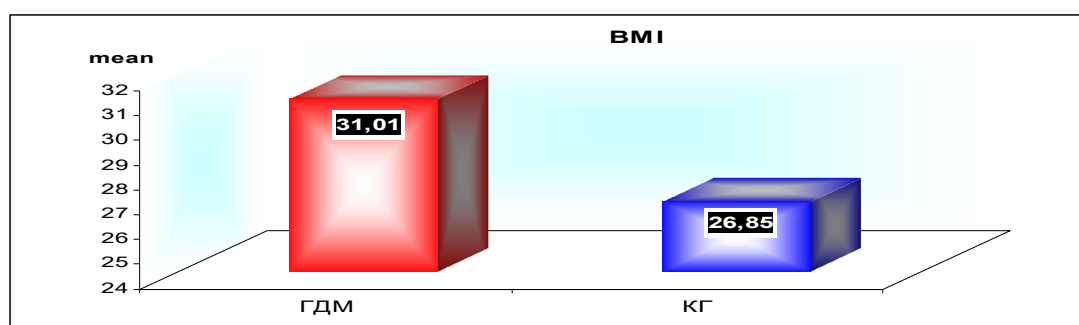
Индексот на телесна маса имаше вредности од 18.7 до 48 во групата со ГДМ, а од 21 до 41 во групата без ГДМ. Просечната вредност на BMI изнесуваше 31.01 ± 7.1 во групата бремени жени со гестациски дијабетес мелитус, а 26.85 ± 4.3 во контролната група. Разликата од 4.16 беше статистички сигнификантна за $p=0.0006$, (табела 9, слика 12).

Табела 9- BMI кај ГДМ и контролната група

Групи	Descriptive Statistics (BMI)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
ГДМ	31.01 ± 7.1	0.998	18.7 – 48	$t=3.55$
КГ	26.85 ± 4.3	0.612	21 – 41	$p=0.0006$ sig

t (Student t-test)

Слика12 BMI кај ГДМ и контролната група



6.6. ПУШЕЊЕ ЦИГАРИ

Пушачи беа 12% (6/50) од бремените жени со и 14% (7/50) од бремените жени без гестациски дијабетес мелитус. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во дистрибуцијата на бремените жени пушачи и непушачи, меѓу групата со и без присутен гестациски дијабетес мелитус, (табела 10).

Табела 10-Пушење цигари и ГДМ

Цигари	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	87	44 (88)	43 (86)	$X^2=0.09$
Да	13	6 (12)	7 (14)	$p=0.77$ ns

p(Chi-square test)

6.7. СУПЛЕМЕНТАЦИЈА СО ВИТАМИНСКИ ПРЕПАРАТ

Суплементација со комбиниран витаминско-минерален препарат примаа 82% (41/50) од бремените жени од контролната група а 66% (33/50) од бремените жени со гестациски дијабетес мелитус. Разликата се покажа како статистички сигнификантна за $p=0.036$.

Табела 11-Суплементација и ГДМ

Суплементација	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не		17 (34)	9 (18)	
Да		33 (66)	41 (82)	$p=0.036$ sig

6.8. ИСТОРИЈА НА ИНФЕРТИЛИТЕТ

Испитаничките од групата со ГДМ почесто од КГ имаа историја на инфертилитет, но разликата не беше доволна за статистичка сигнификантност – 6/50 vs 1/50; $p=0.11$, (табела 12).

Табела 12- Историја на инфертилитет и ГДМ

Инфертилитет	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	93	44 (88)	49 (98)	$p=0.11$ ns
Да	7	6 (12)	1 (2)	

p (fisher)

6.8. ИСТОРИЈА НА КРУПЕН ПЛОД ВО ПРЕТХОДНА БРЕМЕНОСТ

Во овие групи бремени жени историја на LGA плодови имаа 14% испитанички од групата со ГДМ и 6% од КГ. Историја на крупен плод во претходна бременост не беше статистички потврдена како сигнификантна ($p=0.18$) во оваа студија иако е важен анамнестички податок во евалуација на ГДМ (табела 13).

Табела13- Историја на LGA и ГДМ

ИСТОРИЈА НА LGA	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	90	43 (86)	47 (94)	$X^2=1.78$
Да	10	7 (14)	3 (6)	$p=0.18$ ns

p(Chi-square test)

6.9. ИСТОРИЈА НА СПОНТАН АБОРТУС

Испитаничките со ГДМ два пати почесто од испитаничките од КГ имале историја на спонтан абортус, односно 24% од бремените жени со ГДМ наспроти 12% од бремените жени без ГДМ. Но статистички тестираната разлика меѓу испитаничките од двете групи во однос на овој анамнестички податок не беше значајна ($p=0.12$, табела 14).

Табела14- Историја на спонтан абортус и ГДМ

Историја на спонтан абортус	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	82	38 (76)	44 (88)	$X^2=2.44$
Да	18	12 (24)	6 (12)	$p=0.12$ ns

p (Chi-square test)

6.10. ИСТОРИЈА НА МРТОВ ПЛОД ВО ПРЕТХОДНА БРЕМЕНОСТ

Од 10% испитанички од групата со ГДМ беше добиен анамнестички податок за претходно раѓање на мртов плод додека во КГ сите испитанички негираа историја на fetus mortus. Тестираната дистрибуција прикажана во табела 23 беше со статистичка сигнификантност за $p=0.056$, (табела 15).

Табела15-Историја на fetus mortus

Историја на fetus mortus	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	95	45 (90)	50 (100)	$p=0.056$
Да	5	5 (10)	0	

p (fisher)

6.11. ФАМИЛИЈАРНА АНАМНЕЗА ЗА ДИЈАБЕТЕС

Од 16% (8) испитанички од групата со ГДМ беше добиен анамнестички податок за постоење на член во семејството со шеќерна болест, додека во КГ само еден испитаник изјавил дека во семејството има дијабетичар. Тестираната разлика во дистрибуцијата на испитаници со и без гестациски дијабетес, а во однос на позитивна или негативна семејна историја за дијабетес беше статистичка сигнификантна за $p=0.03$ (табела 16).

Табела 16- Фамилијарна историја за дијабетес и ГДМ

Фамилијарна историја за дијабетес	Групи			p value
	n	Gdm	Негативни	
		n (%)	n (%)	
Не	95	42 (84)	49 (98)	p=0.03 sig
Да	5	8 (16)	1 (2)	

p (Fisher test))

6.12. ПАРИТЕТ

Двете групи испитанички со и без ГДМ беа слични во однос на варијаблата паритет односно број на претходни породувања ($p=0.78$). Нулипари беа 40% бремени жени со ГДМ и 34% од жените со негативен ОГТТ. Меѓу оние кои имале породувања и во двете групи најчести беа испитанички со едно породување, 38% во групата со ГДМ и 40% во КГ, (табела 17). **Табела17- Паритет и ГДМ**

Паритет	Групи			p value
	N	ГДМ	КГ	
		n (%)	n (%)	
0	37	20 (40)	17 (34)	p=0.78
1	39	19 (38)	20 (40)	
2	19	9 (18)	10 (20)	p fisher exact
3	4	1 (2)	3 (6)	
4	1	1 (2)	0	

6.13. ХИПОТИРЕОЗА

И покрај очекувањата според податоците од литературата не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу хипотиреза во бременост со и без ГДМ ($p=0.44$, табела 18).

Табела18- Хипотиреза и ГДМ

Хипотиреза	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	93	48 (96)	45 (90)	$p=0.44$ ns
Да	7	2 (4)	5 (10)	

p (fisher)

7. СПОРЕДБА НА ГДМ СО КОНТРОЛНАТА ГРУПА ВО ОДНОС НА УЛТРАЗВУЧНИ ПАРАМЕТРИ

Бремените жени со ГДМ и контролните групи беа следени до момент на породување.

7.1. ПОЛИХИДРАМНИОН

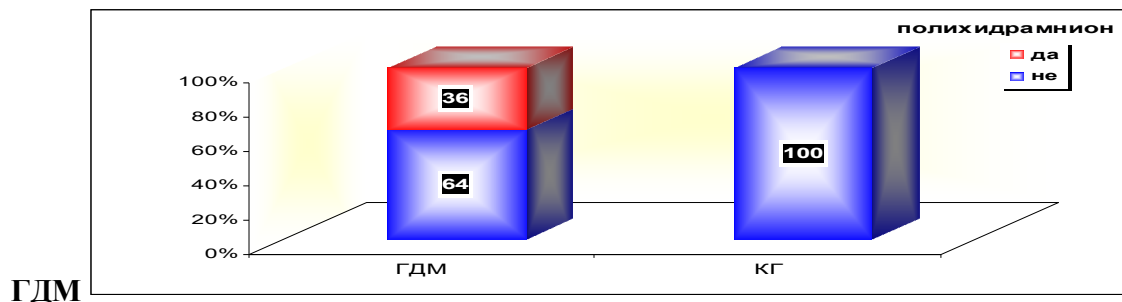
Полихидрамнион беше дијагностициран кај 36% од испитаничките со гестациски дијабетес мелитус а кај ниту една испитаничка од КГ. Разликата во дистрибуцијата опишана во табела 18 беше статистички сигнификантна за $p=0.000003$, табела 19, слика 13.

Табела19- полихидрамнион и ГДМ

Полихидрамнион	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	82	32 (64)	50 (100)	$X^2=21.95$
Да	18	18 (36)	0	$p=0.000003$ sig

p(Chi-square test)

Слика13-полихидрамнион и



7.2. SGA (SMALL FOR GESTATIONAL AGE)

Во групата со ГДМ 12% од испитаничките а во КГ 8% од испитаничките имаа ултразвучно детектиран мал плод за гестациска старост. Статистичката анализа покажа дека појава на SGA плод не беше сигнификантно поврзано со гестациски дијабетес мелитус, $p=0.52$, табела 20.

Табела 20- Small for Gestational Age плод кај ГДМ

SGA	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	90	44 (88)	46 (92)	$X^2=0.44$
Да	10	6 (12)	4 (8)	$p=0.52$ ns

p(Chi-square test)

7.3. LGA-LARGE FOR GESTATIONAL AGE

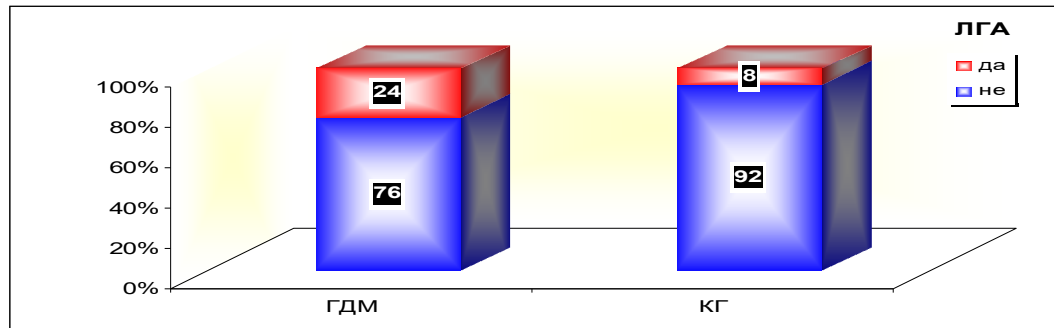
Испитаничките со и без ГДМ сигнификантно се разликуваа во однос на крупен плод за гестациска старост, 24 vs 8% ($p=0.029$, табела 21, слика 14).

Табела 21-Large for gestational age и ГДМ

LGA	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	84	38 (76)	46 (92)	$X^2=4.76$
Да	16	12 (24)	4 (8)	$p=0.029$ sig

p(Chi-square test)

Слика14 –LGA и ГДМ



7.4. ДЕБЕЛИНА НА ПОСТЕЛКА

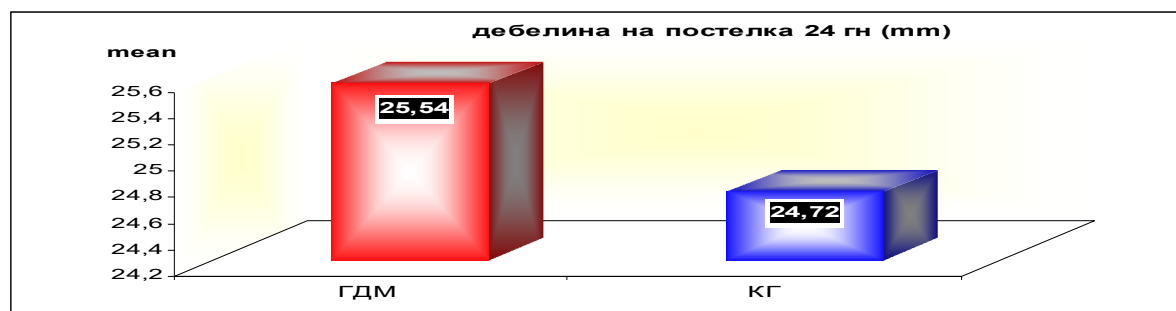
Дебелината на постелката во 24-та гестациска недела изнесуваше од 24 до 27 милиметри во групата со ГДМ, од 23 до 26 милиметри во КГ. Просечната дебелина на постелката во 24-та гестациска недела беше 25.54 ± 0.8 во групата со ГДМ, а 24.72 ± 0.8 во КГ. Разликата се потврди како сигнификантна за $p=0.000003$, (табела 22, слика 15).

Табела22- Дебелина на постелка во 24 гн кај ГДМ

Групи	DescriptiveStatistics			p value
	(дебелина на постелка 24 гн (mm))			
	mean ± SD	std err	min – max	
ГДМ	25.54 ± 0.8	0.119	24 – 27	t =4.94
КГ	24.72 ± 0.8	0.115	23 – 26	p=0.000003 sig

t (Student t-test)

Слика 15- дебелина на постелка во 24 гн кај ГДМ и КГ



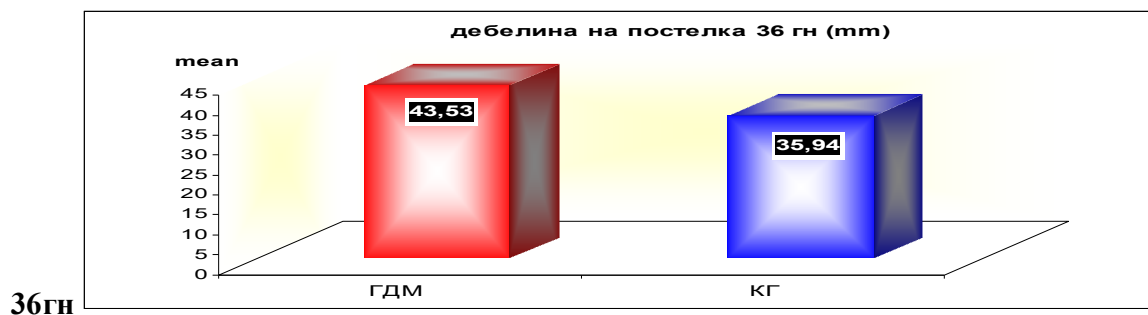
И во 36-тата гестациска недела испитаничките со ГДМ имаа сигнификантно подебела постелка од испитаничките без ГДМ (43.53 ± 3.6 vs 35.94 ± 0.6). Разликата од 7.59 mm беше значајна за $p=0.000003$, (табела 23, слика 16).

Табела 23- дебелина на постелка кај ГДМ во 36гн

Групи	Descriptive Statistics (дебелина на постелка 36 гн (mm))			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
ГДМ	43.53 ± 3.6	0.535	24.5 – 47	$t=14.56$
КГ	35.94 ± 0.6	0.089	35 – 38	$p=0.000003$ sig

t (Student t-test)

Слика 16- дебелина на постелка кај ГДМ и КГ во



7.5. КАРДИОПАТИЈА

Кај една бремена жена од групата со ГДМ беше дијагностицирана кардиопатија, (табела 24).

Табела24- Кардиопатија кај ГДМ и КГ

Кардиопатија	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	99	49 (98)	50 (100)	$p=1.0$
Да	1	1 (2)	0	

p (fisher)

8. СПОРЕДБА НА ГДМ СО КОНТРОЛНАТА ГРУПА ВО ОДНОС НА ПЕРИНАТАЛЕН ИСХОД

Податоците за перинаталниот исход беа добиени од медицинските истории на мајките и новородените при испис од клиниката.

8.1. ПРЕДВРЕМЕНО РАЃАЊЕ

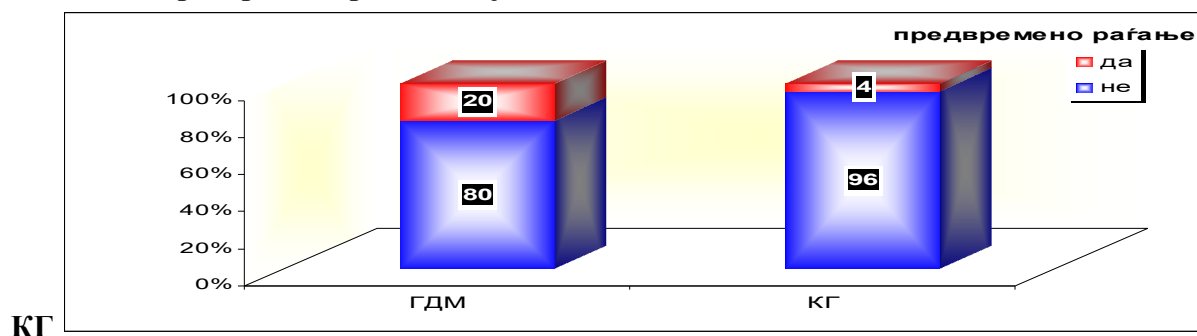
Бремените жени со гестациски дијабетес мелитус значајно почесто од оние од КГ предвременно се породува – 20% vs 4% (табела 25, слика 17). Во нашето истражување се потврди статистички сигнификантна разлика меѓу испитаничките со и без ГДМ во однос на варијаблата предвременно раѓање ($p=0.014$).

Табела 25- Предвременно раѓање и ГДМ

Предвременно раѓање	Групи			p value
	N	ГДМ	КГ	
		n (%)	n (%)	
Не	88	40 (80)	48 (96)	$X^2=6.06$
Да	12	10 (20)	2 (4)	$p=0.014\text{sig}$

p(Chi-square test)

Слика 17- предвременно раѓање кај ГДМ и



8.2. ХИПЕРТЕНЗИВНИ НАРУШУВАЊА ВО БРЕМЕНОСТ

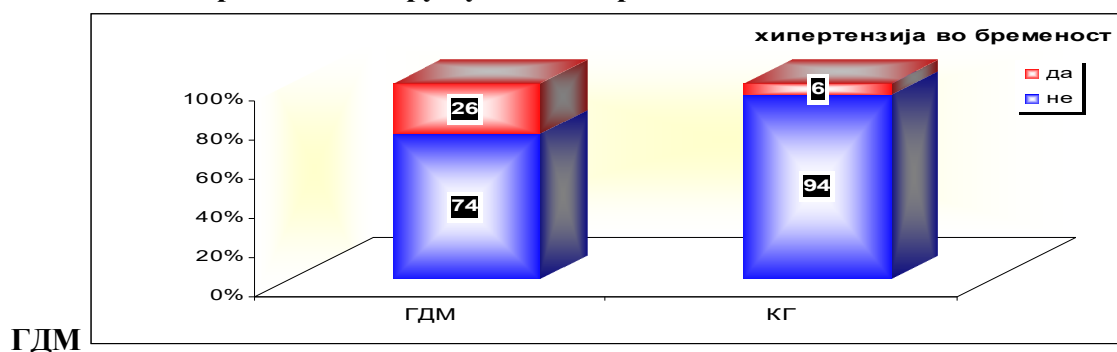
Кај 26% од бремените жени од групата со ГДМ наспроти 6% од контролната група се јавија хипертензивни нарушувања во бременост, (табела 26, слика 18). Нашите резултати покажаа дека појавата на гестациски дијабетес мелитус беше сигнификантно асоцирана со хипертензивни нарушувања во бременост ($p=0.0064$).

Табела 26- Хипертензивни нарушувања во бременост и ГДМ

Хипертензивни нарушувања во бременост	Групи			p value
	N	ГДМ	КГ	
		n (%)	n (%)	
Не	84	37 (74)	47 (94)	$X^2=7.44$
Да	16	13 (26)	3 (6)	$p=0.0064$ sig

p(Chi-square test)

Слика18- хипертензивни нарушувања во бременост и



8.3. НАЧИН НА ПОРОДУВАЊЕ

Статистички сигнификантно различен беше начинот на породување кај испитаничките со и без ГДМ ($p=0.045$). Испитаничките со ГДМ почесто се породија со царски рез – 64% vs 44%, односно кај нив породувањето поретко беше спонтано – 36% vs 56% (табела 27, слика 19).

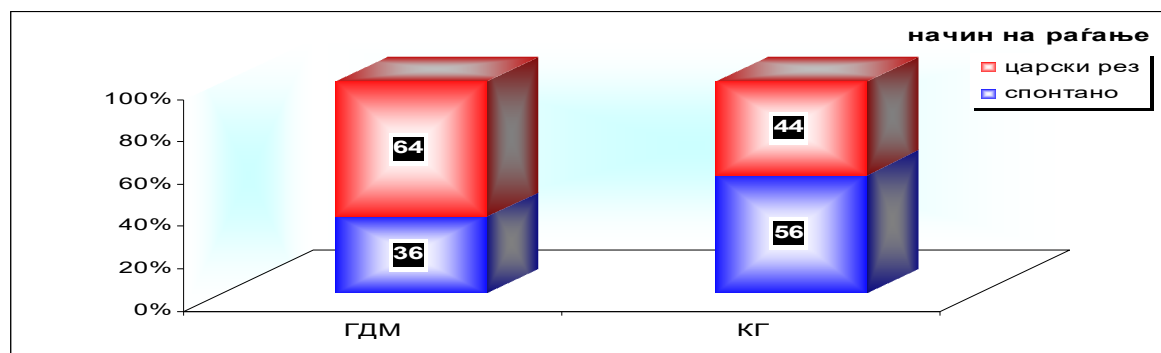
Табела 27- Начин на породување кај ГДМ

Начин на раѓање	Групи			p value
	N	ГДМ	КГ	
		n (%)	n (%)	
Спонтано	46	18 (36)	28 (56)	$X^2=4.03$

Царски рез	54	32 (64)	22 (44)	p=0.045 sig
-------------------	----	---------	---------	-------------

p(Chi-square test)

Слика 19- Начин на породување и ГДМ



8.4. РОДИЛНА ТЕЖИНА И ДОЛЖИНА НА НОВОРОДЕНИТЕ

Минималната родилна тежина на новородените од мајки со ГДМ беше 1230грами а во контролната група 1800г. Максималната родилна тежина кај ГДМ беше 4470г а во контролната група 4220г. Просечната телесна тежина на новороденчињата од мајки со ГДМ беше 3220.4 ± 784.9 г а на новороденчињата од мајките од контролната група беше 3290.6 ± 450.9 г, (табела 28).

Табела 28- Просечна родилна тежина кај ГДМ vs КГ

Групи	Descriptive Statistics (Род тежина gr.)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
ГДМ	3220.4 $\pm$ 784.9	110.99	1230 – 4470	t =0.55
КГ	3290.6 $\pm$ 450.9	63.76	1800 – 4220	p=0.58 ns

t (Student t-test)

Не беше најдена статистички сигнификантна разлика во родилната тежина (p=0.58) и во родилната должина на новороденчињата од двете групи мајки (p=0.21). Причина за овој исход е поголемиот процент на предвремени породувања кај ГДМ и малата родилна тежина и должина на тие новородени. Просечната родилна должина на новороденчињата од групата мајки со ГДМ изнесуваше 49.58 ± 3.3 цм, а од групата мајки со негативен ОГТТ изнесуваше 50.26 ± 1.9 цм, (табела 29).

Табела 29- Родилна должина кај ГДМ vs КГ

Групи	Descriptive Statistics (Род должина цм)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
ГДМ	49.58 $\pm$ 3.3	0.474	38 – 55	t =1.25
КГ	50.26 $\pm$ 1.9	1.861	44 – 54	p=0.21 ns

t (Student t-test)

8.5. АПГАР СКОР

Во табела 30 прикажана е дистрибуцијата на бремените жени со и без ГДМ во однос на Апгар скорот 1 минута по породувањето, (табела 30).

Табела 30- Апгар Скор во 1 минута кај ГДМ и КГ

АС 1 мин	Групи		
	N	ГДМ	КГ
		n (%)	n (%)
4	1	1 (2)	0
5	2	2 (4)	0
6	4	3 (6)	1 (2)
7	15	11 (22)	4 (8)
8	70	30 (60)	40 (80)
9	8	3 (6)	5 (10)

Апгар скорот во 1-ва минута во групата со ГДМ просечно изнесуваше 7.52 ± 0.9 , и беше сигнификантно понизок од КГ, во која изнесуваше 7.98 ± 1.2 , ($p=0.04$), табела 31.

Табела 31- Просечна вредност на Апгар скор во 1 минута кај ГДМ и КГ

Групи	Descriptive Statistics (АС 1-ва минута)			p value
	mean $\pm$ SD	Median	IQR	
ГДМ	7.52 ± 1.0	8	7 – 8	$t=1.43$
КГ	7.98 ± 1.2	8	7 – 8	$p=0.04$ sig

t (Student t-test)

Двете групи ги споредувавме и во однос на вредноста на Апгар скор во 1 минута помала и поголема од 7. Во групата со ГДМ 12% од новородените имаа Апгар скор во 1 минута помал од 7, а во КГ тој процент изнесуваше 2%. Почестото регистрирање на Апгар скор во 1-ва минута понизок од 7 во групата со ГДМ споредено со контролната група не се потврди и статистички како сигнификантно ($p=0.12$), табела 32.

Табела 32- Апгар скор во 1 минута <7 кај ГДМ и КГ

АС 1 мин	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
<7	8	6 (12)	1 (2)	$p=0.12$ ns
> 7	92	44 (88)	49 (98)	

Yates Chi-square test = 2.46 $p=0.117$

Во табела 33 прикажана е дистрибуцијата на бремените жени со и без ГДМ во однос на Апгар скорот 5 минута по породувањето.

Табела 33- Апгар скор во 5 минута кај ГДМ и КГ

АС 5мин	Групи		
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)
5	1	1 (2)	0
6	1	1 (2)	0
7	5	3 (6)	2 (4)
8	18	12 (24)	6 (12)
9	70	31 (62)	39 (78)
10	5	2 (4)	3 (6)

И во 5 минута, Апгар скорот имаше пониска просечна вредност во групата со ГДМ, но без статистичка сигнификантност (8.54 ± 0.9 vs 8.86 ± 1.3 ; $p=0.16$), табела 34.

Табела 34– Просечна вредност на Апгар скор во 5 минута кај ГДМ и КГ

Групи	DescriptiveStatistics (АС 5 мин)			p value
	mean $\pm$ SD	Median	IQR	
ГДМ	8.54 ± 0.9	9	8 – 10	$t=0.78$
КГ	8.86 ± 1.3	9	9 – 10	$p=0.16$ ns

t (Student t-test)

Апгар скор понизок од 7 во 5 минута имаа 2 новородени од групата со ГДМ и ниедно од групата без ГДМ, (табела 35).

Табела 35- Апгар скор во 5та минута кај ГДМ и КГ

АС 5 мин	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
<7	2	2 (4)	0	p=0.48 ns
> 7	98	48 (96)	50(100)	

Yates Chi-square test = 0.51 p=0.476

8.6. НЕОНАТАЛЕН РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС

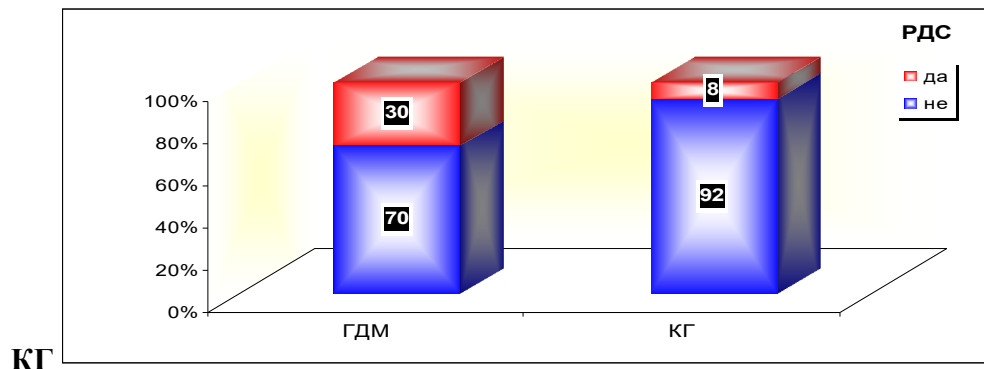
Во нашето истражување неонаталниот респираторен дистрес беше сигнификантно асоциран со дијагностицирање на гестациски дијабетес мелитус (p=0.005). Прикажаната дистрибуција во табела 57 презентира 30% новородени со респираторен дистрес во групата со ГДМ а 8% во КГ, табела 36, слика 20.

Табела 36- Неонатален респираторен дистрес кај ГДМ

РДС	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	81	35 (70)	46 (92)	X ² =7.86
Да	19	15 (30)	4 (8)	p=0.005 sig

p(Chi-square test)

Слика20- РДС на новородено кај ГДМ и



8.7. НЕОНАТАЛНА ХИПОГЛИКЕМИЈА

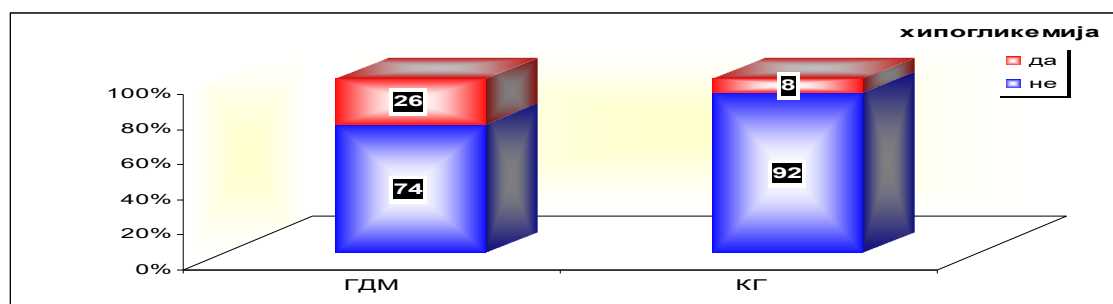
Во групата со ГДМ неонатална хипогликемија беше регистрирана кај 26% новородени, а значајно поретко во КГ, кај 8% новородени, (табела 37, слика 21). Неонаталната хипогликемија беше сигнификантно асоцирана со гестациски дијабетес мелитус ($p=0.016$).

Табела 37- Неонатална хипогликемија кај ГДМ

Хипогликемија	Групи			p value
	N	ГДМ	КГ	
		n (%)	n (%)	
Не	83	37 (74)	46 (92)	$\chi^2=5.74$
Да	17	13 (26)	4 (8)	$p=0.016$ sig

p(Chi-square test)

Слика 21- Неонатална хипогликемија кај ГДМ и КГ



8.8. АЦИДОБАЗЕН СТАТУС

Ацидобазниот статус на новородените сигнификантно се разликуваше меѓу групите испитанички со и без ГДМ ($p=0.027$).

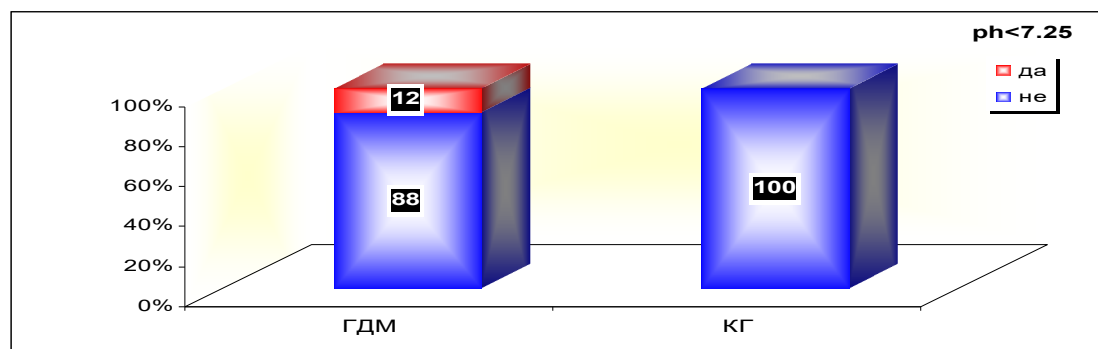
Кај 12% новородени од групата со ГДМ во рок од 5 минути од породувањето беше измерен pH од папочна врвца <7.25 . Ваква состојба не беше регистрирана кај ниту едно новородено од контролната група, (табела 38, слика 22).

Табела 38- Ацидобазен статус кај новородено- $\text{pH}<7.25$ кај ГДМ и КГ

$\text{pH}<7.25$	Групи			p value
	N	ГДМ	КГ	
		n (%)	n (%)	
Не	94	44 (88)	50 (100)	p=0.027sig
Да	6	6 (12)	0	

p (fisher)

Слика 22- Ацидобазен статус кај новородени од ГДМ и КГ



8.9. НЕОНАТАЛНА ХИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЈА

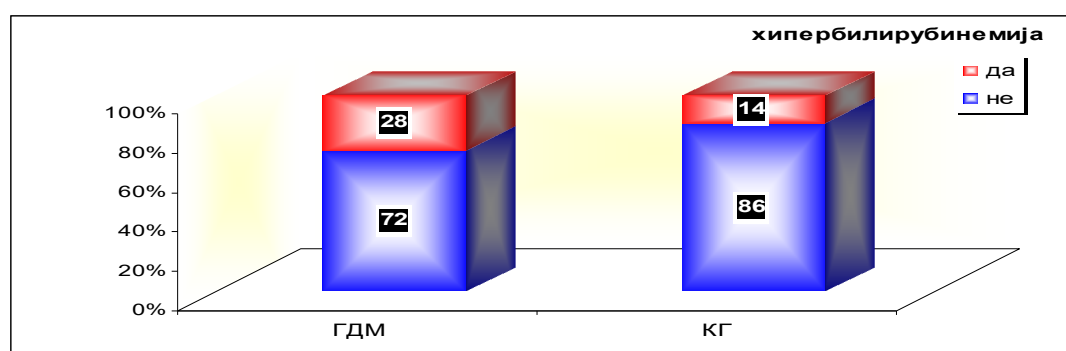
Почестата застапеност на неонатална хипербилирубинемия во групата испитанички со дијабетес мелитус во бременост (28% vs 14%) не се потврди и статистички како сигнификантна ($p=0.086$, табела 39, слика 23).

Табела39- Неонатална хипербилирубинемия и ГДМ

Неонатална хипербилирубинемија	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	79	36 (72)	43 (86)	$X^2=2.95$
Да	21	14 (28)	7 (14)	p=0.086 ns

p(Chi-square test)

Слика23- Неонатална хипербилирубинемија и ГДМ



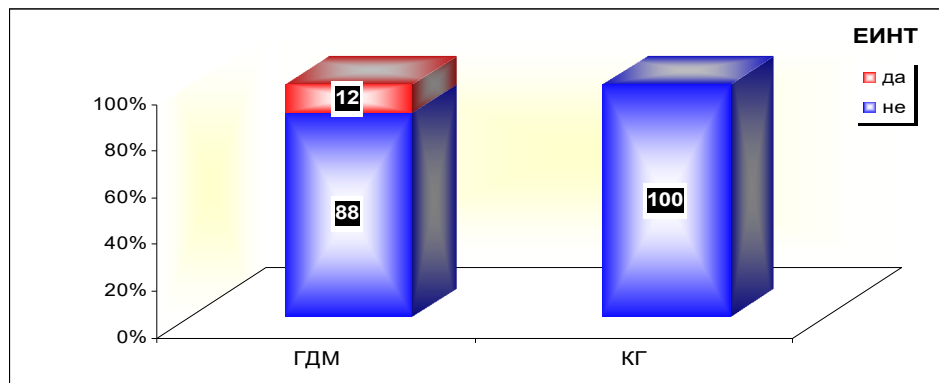
8.10. ПРЕСТОЈ НА НОВОРОДЕНОТО ВО ЕДИНИЦА ЗА ИНТЕНЗИВНА НЕГА И ТЕРАПИЈА

Во групата со ГДМ 12% од новородените престојувале во единица за интензивна нега, додека во КГ немаше вакви новороденчиња. Почестата потреба за интензивно лекување на новородените во групата со ГДМ и статистички се потврди како сигнификантна за $p=0.027$, (табела 40, слика 24).

Табела 40- Престој на новороденото во ЕИИТ

ЕИИТ	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
Не	94	44 (88)	50 (100)	p=0.027 sig
Да	6	6 (12)	0	

Слика 24- Престој на новородено во ЕИНТ



8.11. EXITUS NEONATI

Едно новородено од мајка со ГДМ егзитуираше во склоп на компликации поврзани со прематуритет, (табела 41).

Табела 41-Exitus neonati кај ГДМ и контролната група

Exitus neonati	Групи		
	N	ГДМ	КГ
		n (%)	n (%)
Не	99	49 (98)	50 (100)
Да	1	1 (2)	0

p (fisher)

9. РЕЗИСТИН, ИНТЕРЛЕУКИН 6 И ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ

Резултатите од истражувањето покажаа дека појавата на гестациски дијабетес мелитус значајно ги менува вредностите на маркерите резистин, интерлеукин 6 и витамин Д.

9.1. РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ

Просечните вредности на резистин кај испитаничките со ГДМ изнесуваа 3.15 ± 2.02 ng/ml, а 1.94 ± 0.8 ng/ml кај испитаничките од контролната група. Кај половина испитанички од групата со ГДМ беа измерени вредности на резистин повисоки од 2.51 ng/ml, додека во контролната група вредностите на резистин кај половина испитанички беа повисоки од 1.87 ng/ml, (табела 42, слика 25).

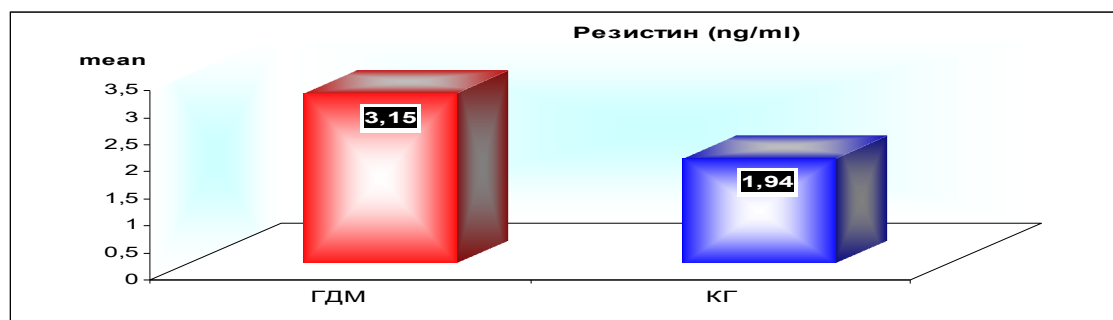
Резистинот беше значајно повисок кај бремените жени кај кои беше дијагностициран гестациски дијабетес мелитус. Сигнификантната разлика беше потврдена за вредност на $p=0.00021$.

Табела 42- Просечна вредност на резистин кај ГДМ vs контролната група

Групи	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)			p value
	mean $\pm$ SD	Median	IQR	
ГДМ	3.15 $\pm$ 2.02	2.51	2.06 – 3.12	Z =3.71
КГ	1.94 $\pm$ 0.8	1.87	1.24 – 2.38	p=0.00021 sig

Mann-Whitney U Test

Слика 25- Резистин кај ГДМ



9.2 ИНТЕРЛЕУКИН 6 КАЈ ГДМ

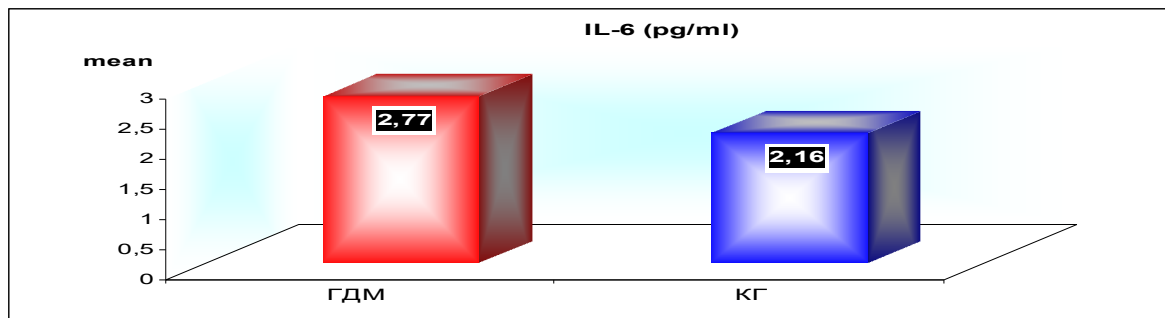
Интерлеукин-6 имаше повисоки просечни вредности кај испитаничките со ГДМ споредено со испитаничките од КГ (2.77 ± 1.1 pg/ml vs 2.16 ± 0.5 pg/ml). Разликата во просечните вредности од 0.61 и статистички беше потврдена како сигнификантна за вредност на $p=0.0016$, (табела 43, слика 26).

Табела43- Просечни вредности на интерлеукин 6 кај ГДМ и контролната група

Групи	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)			p value
	mean $\pm$ SD	std.err.	min-max	
ГДМ	2.77 $\pm$ 1.1	0.17	2 – 7.6	t=3.2
КГ	2.16 $\pm$ 0.5	0.07	2 – 2.08	p=0.0016 sig

t (Student t-test)

Слика26- Интерлеукин 6 кај ГДМ



9.3. ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ

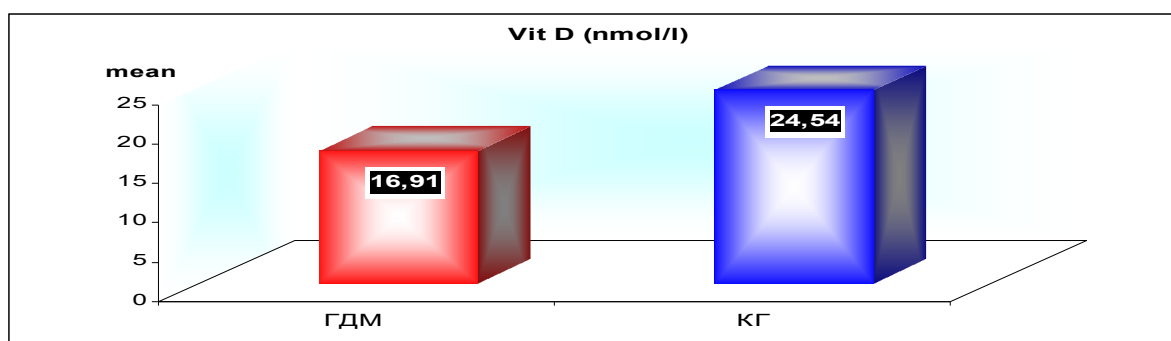
Испитаничките со и без ГДМ имаа сигнификантно различни вредности на витамин Д ($p=0.0004$) што се должеше на негови пониски вредности кај испитаничките со дијагностициран ГДМ. Во групата со гестациски дијабетес мелитус просечните вредности на витамин Д изнесуваа 16.91 ± 6.2 nmol/l додека во контролната група 24.54 ± 11.7 nmol/l, (табела 44, слика 27).

Табела 44- Просечни вредности на витамин Д кај ГДМ и контролната група

Групи	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)			p value
	mean $\pm$ SD	std.err.	min-max	
ГДМ	16.91 ± 6.2	0.9	10.5 – 31.8	$t=3.7$
КГ	24.54 ± 11.7	1.8	10.5 – 55.4	$p=0.0004$ sig

t (Student t-test)

Слика 27- Просечни вредности на Витамин Д кај ГДМ и КГ



Нашите резултати покажаа дека дефицитни вредности на витамин Д (<25 nmol/l) беа регистрирани кај 82.5% од испитаничките со ГДМ и кај 54.76% од испитаничките од КГ.

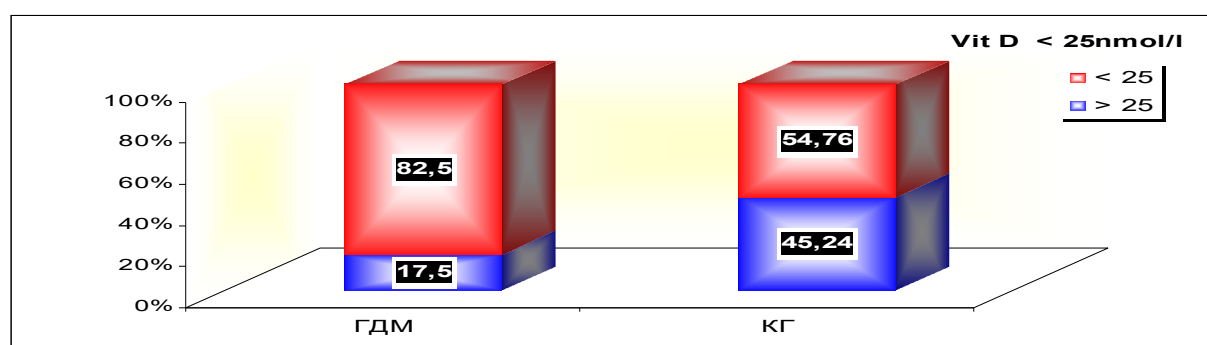
Тестираната разлика во дистрибуцијата на испитаничките со и без дефицит на витамин Д меѓу групата со ГДМ и КГ се потврди како статистички сигнификантна за $p=0.007$ па можеме да заклучиме дека гестацискиот дијабетес во нашата студија е сигнификантно асоциран со намалени вредности на витамин Д, (табела 45, слика 28).

Табела 45- Дефецитарни вредности на витамин Д кај ГДМ и контролната група

Vit D < 25nmol/l	Групи			p value
	N	ГДМ n (%)	КГ n (%)	
> 25	26	7 (17.5)	19 (45.24)	$X^2=7.28$
< 25	56	33 (82.5)	23 (54.76)	$p=0.0069$ sig

p(Chi-square test)

Слика 28- Витамин Д < 25nmol/l кај ГДМ и КГ



10. ПРОГНОСТИЧКИ ФАКТОРИ ЗА ГДМ

За одредување на прогностичките фактори за ГДМ кај бремените жени, се користеше методот на Логистичка Регресиона анализа (logistic Binary regression).

Во Униваријантната Логистичка Регресиона анализа како предиктивни фактори, беа анализирани возраста на бремените жени, BMI, резистин, IL-6 и витамин Д.

Како сигнификантни фактори асоцирани со појавата на гестациски дијабетес мелитус, беа потврдени BMI ($p=0.001$), резистин ($p=0.003$), IL-6 ($p=0.008$), и витамин Д, анализиран како нумеричка ($p=0.001$) и категоријска варијабла ($p=0.009$, табела 46).

Табела 46 Униваријантна логистичка регресиона анализа

Униваријантна логистичка регресиона анализа			
Варијабла	OR	CI 95%	p - value
Возраст	1.058	0.988 – 1.134	0.107
BMI	1.134	1.049 – 1.225	0.001
Резистин	2.189	1.302 – 3.679	0.003
IL6	2.976	1.325 – 6.685	0.008
Витамин D	0.911	0.861 – 0.965	0.001
Витамин D реф > 25	3.894	1.408 – 10.768	0.009

Мултиваријантната Логистичка Регресиона анализа, како предиктивни фактори сигнификантно асоцирани со ГДМ ги детерминира BMI ($p=0.017$), резистин ($p=0.034$) и витамин Д ($p=0.007$). Со зголемување на BMI за една единица шансата за добивање на ГДМ се зголемува за околу 1.1 пати – OR= 1.149 95% CI (1.025-1.288). Со зголемување на серумската концентрација на резистин за една единица, шансата за добивање на ГДМ се зголемува за повеќе од 2 пати – OR= 2.364 95% CI (1.068-5.23). Со зголемување на серумската концентрација на витамин Д за една единица, шансата за добивање на ГДМ се намалува за 0.889 пати – OR= 0.889 95% CI (0.816-0.968), табела 47.

Табела 47. Мултиваријантна логистичка регресиона анализа

Мултиваријантна логистичка регресиона анализа

Варијабла	B	Wald	p – value	Exp (B)	95.0 % C.I. for EXP(B)	
					Lower	Upper
Возраст	0.016	0.089	0.766	1.017	0.913	1.132
BMI	0.139	5.689	0.017	1.149	1.025	1.288
Резистин	0.860	4.507	0.034	2.364	1.068	5.230
IL6	0.635	1.982	0.159	1.887	0.780	4.569
Витамин D	-0.118	7.357	0.007	0.889	0.816	0.968
Витамин D реф > 25	-2.033	1.859	0.173	0.131	0.007	2.434

11. СПОРЕДБА НА РЕЗИСТИН, IL-6 И ВИТАМИН Д КАЈ ЖЕНИТЕ СО ГДМ И BMI > 25 vs BMI < 25

Во групата испитанички со ГДМ, вредностите на резистин и IL-6 значајно зависеа од вредноста на индексот на телесна маса.

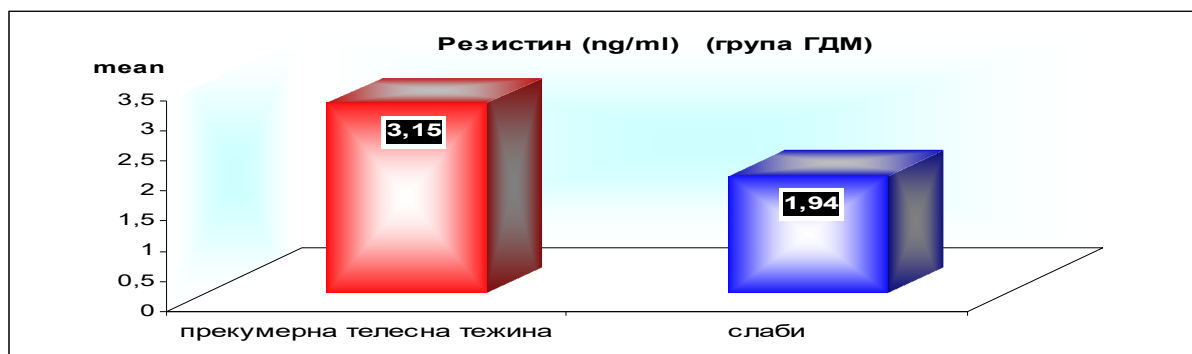
11.1. РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ И BMI > 25 vs ГДМ И BMI < 25

Во подгрупата бремени жени со ГДМ и прекумерна телесна тежина беа измерени просечни вредности на резистин од 3.15 ± 2.0 , додека во подгрупата бремени жени со ГДМ и нормална телесна тежина вредностите на резистин беа пониски, просечно изнесуваа 1.94 ± 0.8 . Разликата во просечните вредности од 1.21 беше статистички сигнификантна за $p=0.0003$, (табела 48, слика 29).

Табела 48- Просечни вредности на резистин кај ГДМ, BMI>25 vs ГДМ, BMI<25

група ГДМ				
Групи	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)			p value
	mean ± SD	std err	min – max	
Прекумерна телесна тежина	3.15 ± 2.0	0.298	1 – 9.55	t=3.78 p=0.0003 sig
Нормална телесна Тежина	1.94 ± 0.8	0.118	1 – 4.15	
t (Student t-test)				

Слика29- Резистин кај ГДМ со BMI>25 vs BMI<25



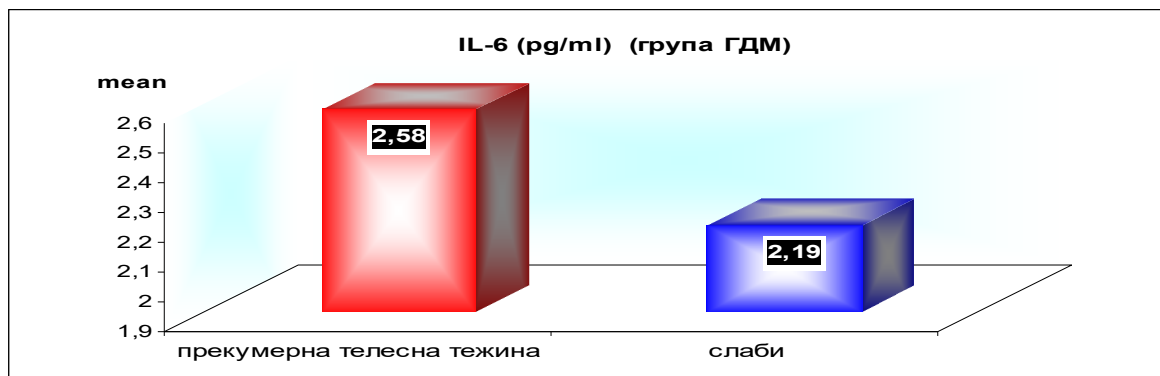
11.2. ИНТЕРЛЕУКИН 6 КАЈ ГДМ И BMI > 25 vs BMI < 25

Испитаничките со ГДМ со BMI > 25 vs BMI < 25 имаа статистички сигнификантно различни вредности на IL-6 ($p=0.0019$) со значајно повисоки вредности кај испитаничките со дијабет и BMI > 25. Просечната вредност на IL-6 во подгрупата испитанички со ГДМ и прекумерна телесна тежина споредено со нормална телесна тежина изнесуваше 2.58 ± 1.1 и 2.19 ± 0.5 pg/ml консеквентно, (табела 49, слика 30).

Табела 49- Просечни вредности на IL-6 кај ГДМ, BMI > 25 vs ГДМ, BMI < 25

Група ГДМ				
Групи	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)			p value
	mean ± SD	std err	min – max	
Прекумерна телесна тежина	2.58 ± 1.1	0.161	2 – 7.6	t =2.27 p=0.025 sig
Нормална телесна Тежина	2.19 ± 0.5	0.075	2 – 5.24	
t (Student t-test)				

Слика 30- IL-6 кај ГДМ, BMI > 25 vs BMI < 25



11.3. ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ И BMI > 25 vs BMI < 25

Незначајно повисоки вредности на витамин Д беа регистрирани кај испитаничките со дијабет и BMI > 25 во споредба со испитаничките со дијабет и BMI < 25 (18.08 ± 6.4 vs 15.75 ± 5.8 ; $p=0.24$, табела 50).

Табела 50- Просечни вредности на витамин Д кај ГДМ, BMI> 25 vs ГДМ, BMI< 25

група ГДМ				
Групи	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Прекумерна телесна тежина	18.08 ± 6.4	1.4	10.5 – 29	$t=1.2$ $p=0.24$ ns
Нормална телесна тежина	15.75 ± 5.8	1.3	10.5 – 31.8	

t (Student t-test)

12. СПОРЕДБА НА РЕЗИСТИН, IL-6 И ВИТАМИН Д ВО КОНТРОЛНАТА ГРУПА – BMI > 25 vs BMI < 25

Во групата испитанички без ГДМ, BMI имаше незначајно влијание на вредностите на резистин и IL-6, а значајно на вредностите на витамин Д.

12.1. РЕЗИСТИН ВО КОНТРОЛНАТА ГРУПА – BMI > 25 vs BMI < 25

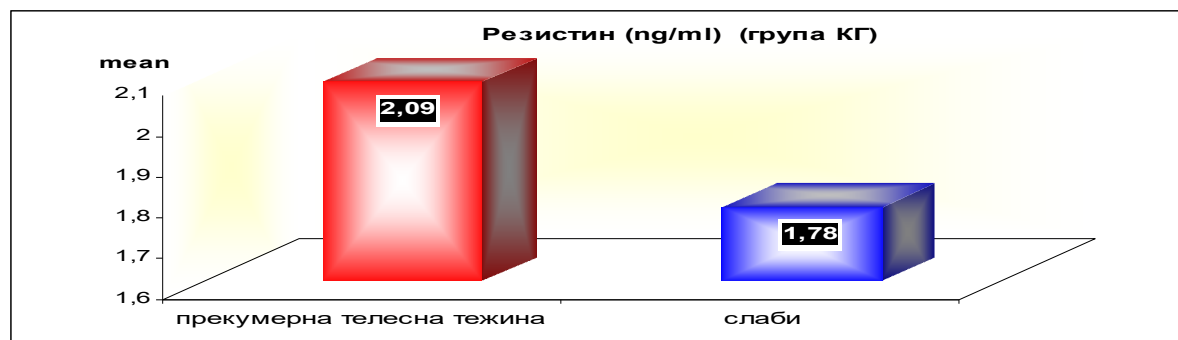
Испитаничките од КГ со прекумерна телесна тежина имаа незначајно повисоки вредности на резистин споредено со слабите испитанички од оваа група (2.09 ± 0.7 ng/ml vs 1.78 ± 0.9 ng/ml; $p=0.19$), табела 51, слика 31.

Табела 51- Резистин кај контролната група и BMI > 25 vs КГ и BMI < 25

Група КГ				
Групи	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Прекумерна телесна тежина	2.09 ± 0.7	0.1	1 – 3.59	$t=1.34$ $p=0.19$ ns
Нормална телесна Тежина	1.78 ± 0.9	0.12	1 – 4.15	

t (Student t-test)

Слика 31- Резистин кај КГ и BMI > 25 vs КГ и BMI < 25



12.2. ИНТЕРЛЕУКИН 6 ВО КОНТРОЛНАТА ГРУПА: BMI > 25 vs BMI < 25

Интерлеукин 6 имаше незначајно повисоки вредности во подгрупата испитанички од КГ со прекумерна телесна тежина, споредено со подгрупата испитанички со нормална телесна тежина (2.28 ± 0.7 pg/ml vs 2.04 ± 0.1 pg/ml; $p=0.11$, табела 52, слика 32).

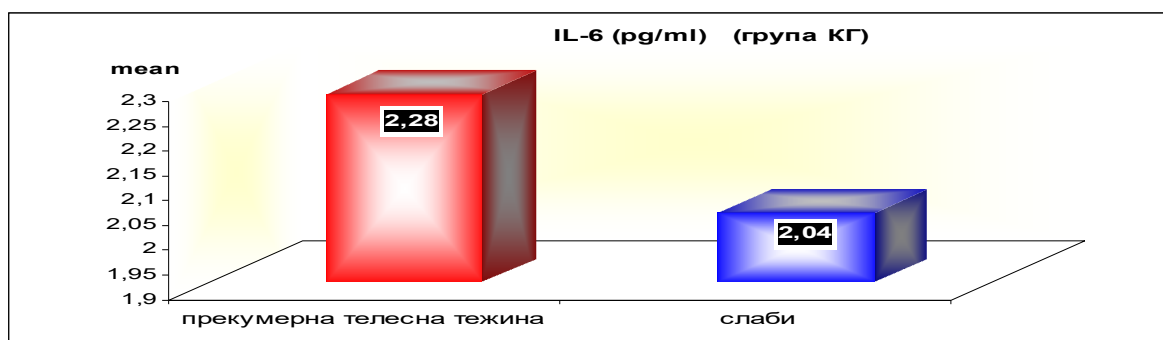
Табела 52- IL-6 кај контролна група и BMI > 25 vs контролна група и BMI < 25

Група КГ

Групи	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Прекумерна телесна тежина	2.28 $\pm$ 0.7	0.1	2 – 5.24	t=1.6 p=0.11 ns
Нормална телесна Тежина	2.04 $\pm$ 0.1	0.02	2 – 2.37	

Z (Mann-Whitney U Test)

Слика 32- IL-6 кај КГ и BMI > 25 vs КГ и BMI < 25



12.3. ВИТАМИН Д КАЈ КГ: BMI > 25 vs BMI < 25

Во групата испитанички од КГ испитаничките со BMI >25 имаа сигнификантно пониски вредности на витамин Д од испитаничките со BMI < 25 (p=0.049). Просечните вредности на витамин Д во подгрупите со прекумерна телесна тежина и слабите испитанички од КГ изнесуваа 21.19 $\pm$ 8.5 nmol/ml и 28.23 $\pm$ 13.7 nmol/ml консеквентно, (табела 53, слика 33).

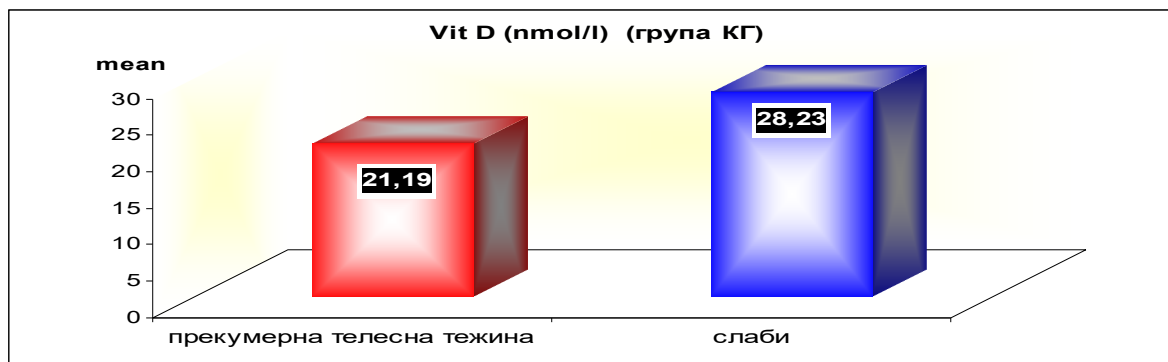
Табела 53- просечни вредности на вит Д кај КГ, BMI > 25 vs КГ, BMI < 25

Групи	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Прекумерна телесна тежина	21.19 $\pm$ 8.5	1.813	11.1 – 37.2	t=2.02 p=0.049 sig
Нормална телесна	28.23 $\pm$ 13.7	3.057	10.5 – 55.4	

Тежина

t (Student t-test)

Слика 33- просечни вредности на вит Д кај КГ, BMI > 25 vs КГ, BMI < 25



13. СПОРЕДБА НА РЕЗИСТИН, ИНТЕРЛЕУКИН 6 И ВИТАМИН Д МЕЃУ ЖЕНИТЕ СО ГДМ И BMI > 25 vs КОНТРОЛНАТА ГРУПА И BMI > 25

Испитаничките со прекумерна телесна тежина со и без ГДМ, имаа сигнификантно различни вредности на резистин и интерлеукин 6, а незначајно различни вредности на витамин Д.

13.1. РЕЗИСТИН КАЈ ЖЕНИТЕ СО ГДМ И BMI > 25 vs КОНТРОЛНАТА ГРУПА И BMI > 25

Испитаничките со ГДМ и BMI > 25 имаа просечни вредности на резистин од 3.16 ± 2.2 ng/ml, додека испитаничките од КГ и BMI > 25 имаа просечни вредности на резистин од 2.09 ± 0.7 ng/ml. Разликата во просечните вредности меѓу подгрупите со прекумерна телесна тежина од 1.07 и статистички се потврди како сигнификантна за $p=0.029$, (табела 54, слика 34).

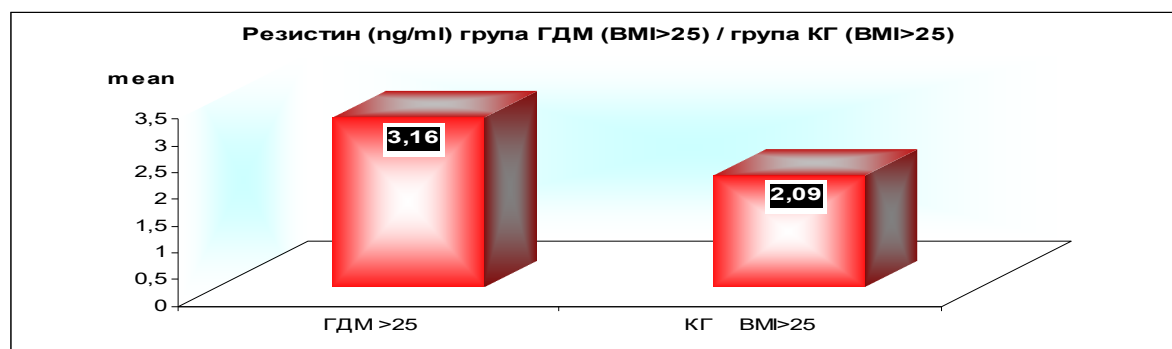
Табела 54- Резистин кај ГДМ, BMI > 25 vs КГ, BMI > 25

група ГДМ (BMI > 25) / групаКГ (BMI > 25)				
Групи	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)			p value
	mean ± SD	std err	min – max	

ГДМ, BMI>25	3.16 ± 2.2	0.4	1 – 9.55	t =2.26
КГ, BMI>25	2.09 ± 0.7	0.1	1 – 3.59	p=0.029 sig

t (Student t-test)

Слика 34- Резистин кај ГДМ, BMI > 25 vs КГ, BMI > 25



14.2. ИНТЕРЛЕУКИН 6 КАЈ ЖЕНИТЕ СО ГДМ И BMI > 25 vs КОНТРОЛНАТА ГРУПА И BMI > 25

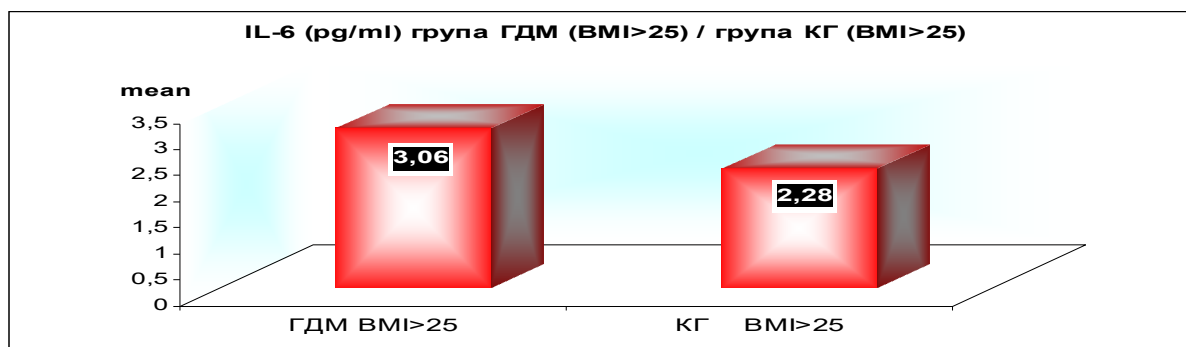
За вредност на $p=0.021$, статистички сигнификантна разлика меѓу испитаничките со и без ГДМ со BMI > 25 беше најдена во однос на IL-6. Вредностите на IL-6 беа значајно повисоки во подгрупата со прекумерна телесна тежина и гестациски дијабет споредено со испитаничките од подгрупата со прекумерна телесна тежина без гестациски дијабет (3.06 ± 1.4 pg/ml vs 2.28 ± 0.7 pg/ml; difference 0.78, табела 55, слика 35).

Табела 55- Интерлеукин 6 кај ГДМ, BMI > 25 vs КГ, BMI > 25

група ГДМ (BMI > 25) / група КГ (BMI > 25)				
Групи	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)			p value
	mean ± SD	std err	min – max	
ГДМ, BMI>25	3.06 ± 1.4	0.2	2 – 7.6	t =2.39
КГ, BMI > 25	2.28 ± 0.7	0.1	2 – 5.24	p=0.021 sig

t (Student t-test)

Слика 35 Интерлеукин 6 кај ГДМ, BMI > 25 vs КГ, BMI > 25



14.3. ВИТАМИН Д КАЈ ЖЕНИТЕ СО ГДМ И BMI > 25 vs КОНТРОЛНАТА ГРУПА И BMI > 25

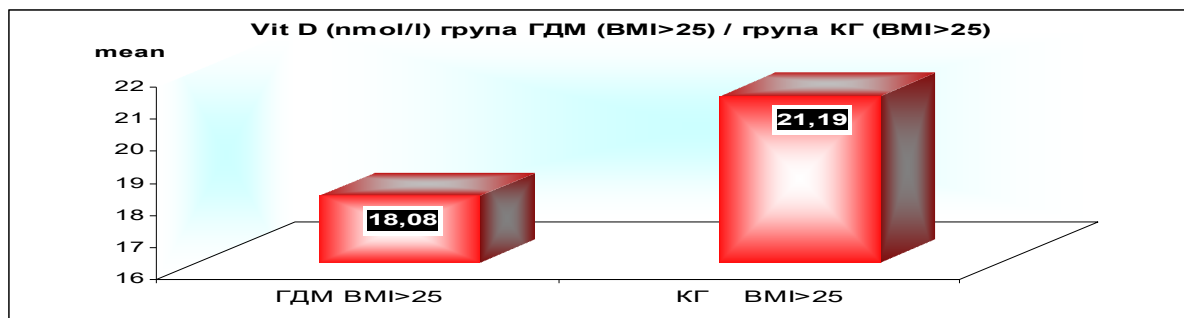
Вредностите на витаминот Д во подгрупата со прекумерна телесна тежина и ГДМ просечно изнесуваа 18.08 ± 6.5 nmol/l и беа пониски од подгрупата со прекумерна телесна тежина без ГДМ, кои просечно изнесуваа 21.19 ± 8.5 nmol/l. Разликата во просечните вредности меѓу двете подгрупи не беше доволна за статистичка сигнификантност ($p=0.19$, табела 56, слика 36).

Табела 56- Витамин Д кај ГДМ, BMI > 25 vs КГ, BMI > 25

група ГДМ (BMI > 25) / група КГ (BMI > 25)				
Групи	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
ГДМ BMI>25	18.08 ± 6.5	1.443	10.5 – 29.0	$t=1.32$
КГ BMI>25	21.19 ± 8.5	1.813	11.1 – 37.2	$p=0.19$ ns

t (Student t-test)

Слика 36- Витамин Д кај ГДМ, BMI > 25 vs КГ, BMI > 25



15. СПОРЕДБА МЕЃУ ГРУПА СО ГДМ И BMI < 25 СО КГ И BMI < 25

Сите три анализирани маркери (резистин, IL-6 и витамин Д) имаа сигнификантно различни вредности меѓу испитаничките со ГДМ со нормална телесна тежина наспроти контролната група со нормална телесна тежина.

15.1. РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ И BMI < 25 vs КГ И BMI < 25

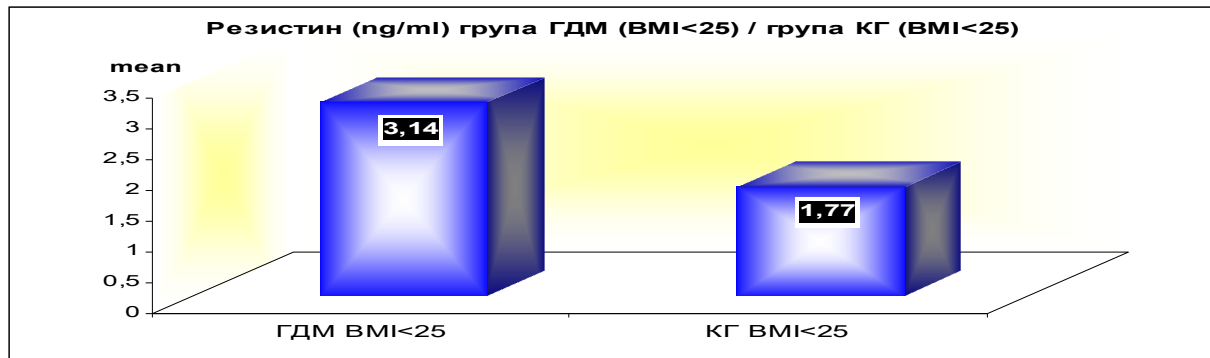
Испитаничките со гестациски дијабетес и BMI < 25 имаа повисоки вредности на резистин од испитаничките без дијабет и BMI < 25 (3.14 ± 1.8 ng/ml vs 1.77 ± 0.9 ng/ml). Разликата во просечните вредности меѓу двете подгрупи од 1.37 и статистички се потврди како сигнификантна за $p=0.003$, (табела 57, слика 37).

Табела 57- Просечна вредност на резистин кај ГДМ и BMI < 25 vs КГ и BMI < 25

група ГДМ (BMI < 25) / група КГ (BMI < 25)				
Групи	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
ГДМ BMI<25	3.14 ± 1.8	0.4	1.24 – 8.16	$t=3.13$
КГ BMI<25	1.77 ± 0.9	0.9	1 – 4.15	$p=0.003$ sig

t (Student t-test)

Слика 37 Резистин кај ГДМ и ВМІ < 25 vs КГ и ВМІ < 25



15.2. ИНТЕРЛЕУКИН 6 КАЈ ГДМ И ВМІ < 25 vs КГ И ВМІ < 25

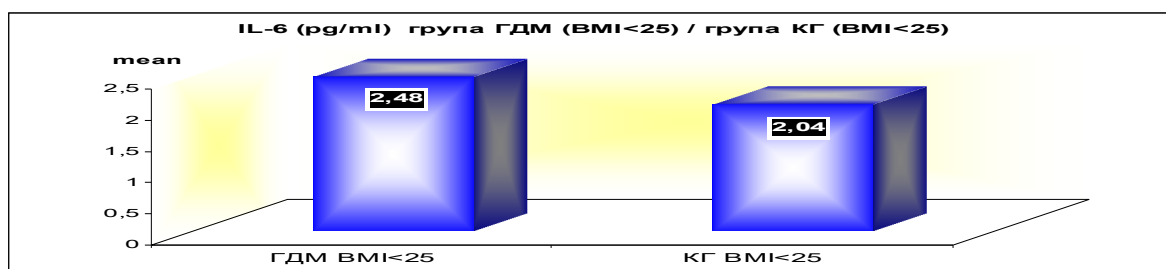
Испитаничките со ГДМ и нормална телесна тежина имаа сигнификантно повисоки вредности на интерлеукин 6 од испитаничките со нормална телесна тежина од КГ (2.48 ± 0.8 pg/ml vs 2.04 ± 0.1 pg/ml, $p=0.016$, табела 58, слика 38).

Табела 58- Просечна вредност на IL-6 кај ГДМ и ВМІ < 25 vs КГ и ВМІ < 25

група ГДМ (ВМІ < 25) / група КГ (ВМІ < 25)				
Групи	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
ГДМ ВМІ<25	2.48 ± 0.8	0.169	2 – 4.74	$t=2.49$
КГ ВМІ < 25	2.04 ± 0.1	0.023	2 – 2.37	$p=0.016$ sig

t (Student t-test)

Слика 38 IL-6 кај ГДМ и ВМІ < 25 vs КГ и ВМІ < 25



15.3. ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ И ВМІ < 25 vs КГ И ВМІ < 25

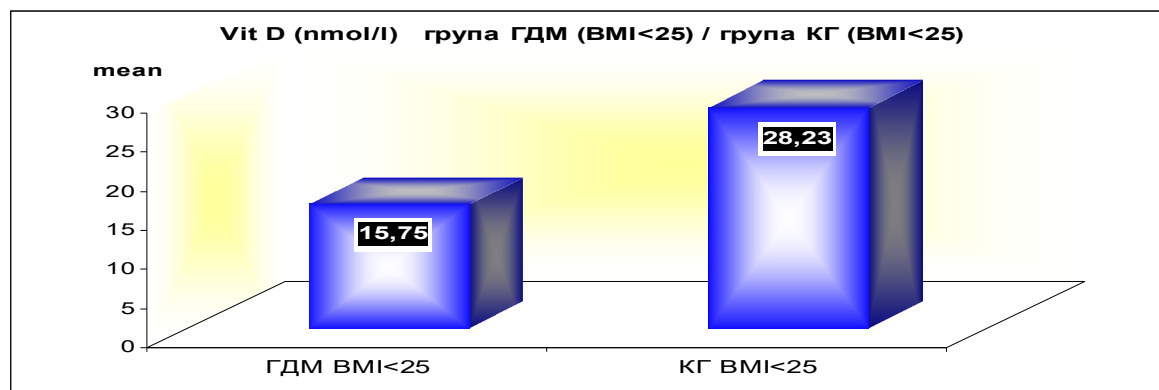
Витамин Д имаше просечна вредност од 15.75 ± 5.8 nmol/l во подгрупата со ГДМ и ВМІ<25, а 28.23 ± 13.7 nmol/l во подгрупата негативни и ВМІ < 25. Разликата од 12.48 во прилог на слабите испитанички со дијабет статистички беше потврдена како сигнификантна за $p=0.00057$, (табела 59, слика 39).

Табела 59- Просечна вредност на витамин Д кај ГДМ, ВМІ <25 vs КГ, ВМІ <25

група ГДМ (ВМІ<25) / група КГ (ВМІ<25)				
Групи	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)			p value
	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
ГДМ ВМІ<25	15.75 ± 5.8	1.291	10.5 – 31.8	$t=3.76$
КГ ВМІ<25	28.23 ± 13.7	3.057	10.5 – 55.4	$p=0.00057$ sig

t (Student t-test)

Слика 39 Витамин Д кај ГДМ, ВМІ < 25 vs КГ, ВМІ < 25



16. РЕЗИСТИН, ИНТЕРЛЕУКИН 6 И ВИТАМИН Д И ПЕРИНАТАЛЕН ИСХОД ВО ГРУПАТА СО ГДМ

РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ

16.1 РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ И LGA

Резултатите од истражувањето покажаа сигнификантно влијание на резистинот на перинаталниот исход анализиран преку LGA плод ($p=0.049$). Просечните вредности на

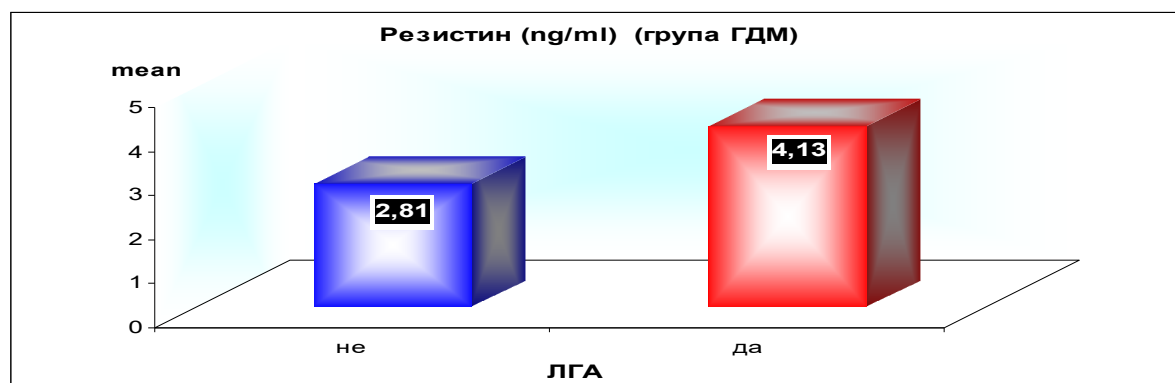
резистин кај испитаничките со ГДМ кои носеа крупен плод изнесуваа 4.13 ± 2.3 ng/ml наспроти 2.81 ± 1.8 кај испитаничките со дијабет овој наод, (табела 60, слика 40).

Табела 60 - Резистин кај ГДМ и LGA

група ГДМ					
LGA	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Не	34	2.81 ± 1.8	0.312	1 – 9.55	t=2.02
Да	12	4.13 ± 2.3	0.671	1.79 – 8.16	p=0.049 sig

t (Student t-test)

Слика 40 Резистин кај ГДМ и LGA



16.2. РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ И SGA ПЛОД

Вредностите на резистин беа несигнификантно повисоки кај испитаничките со ГДМ кои носеа ултразвучно мал плод за гестациската старост споредено со испитаничките со ГДМ без овој наод (3.62 ± 2.9 ng/ml vs 3.08 ± 1.9 ng/ml; p=0.55, табела 61).

Табела 61- Резистин кај ГДМ и SGA

група ГДМ					
SGA	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	

Не	40	3.08 ± 1.9	0.298	1 – 8.16	t=0.61
Да	6	3.62 ± 2.9	1.21	1.47 – 9.55	p=0.55 ns

t (Student t-test)

16.3. РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ И ПОЛИХИДРАМНИОН

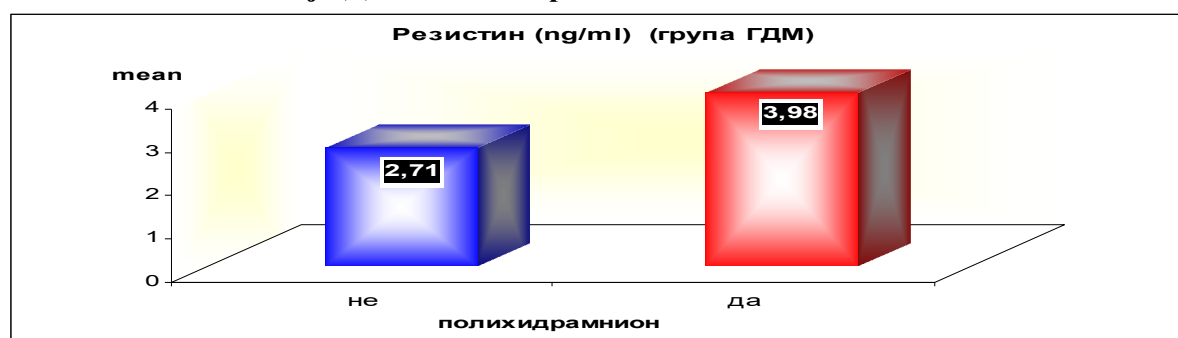
Во групата со ГДМ, статистичката анализа потврди сигнификантно повисоки вредности на резистин кај испитаничките со наод на обилна околуплодова вода споредено со испитаничките без полихидрамнион ($p=0.041$). Овој маркер имаше просечни вредности од 3.98 ± 2.4 ng/ml кај испитаничките со ГДМ и полихидрамнион, а значајно помали просечни вредности од 2.71 ± 1.7 ng/ml кај испитаничките со ГДМ без полихидрамнион, (табела 62, слика 41).

Табела 62- Резистин кај ГДМ и полихидрамнион

група ГДМ					
Полихидрамнион	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean ± SD	std err	min – max	
Не	30	2.71 ± 1.7	0.309	1 – 9.55	t=2.09
Да	16	3.98 ± 2.4	0.593	1.41 – 8.16	p=0.041 sig

t (Student t-test)

Слика 41 Резистин кај ГДМ и полихидрамнион



16.4. РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ И ПРЕДВРЕМЕНО ПОРОДУВАЊЕ

Во групата со ГДМ, испитаничките со предвремено породување имаа повисоки вредности на резистин од испитаничките од оваа група кои се породиле во термин (4.01 ± 2.8 vs 2.97).

± 1.8). Статистичката анализа не ја потврди како сигнификантна разликата во вредностите на резистин кај испитаничките со дијабет во зависност од варијаблата предвремено породување, $p=0.19$, (табела 63).

Табела 63- Резистин кај ГДМ и предвремено породување

група ГДМ					
предвремено породување	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Не	38	2.97 $\pm$ 1.8	0.294	1 – 8.16	t=1.32
Да	8	4.01 $\pm$ 2.8	0.994	2.01 – 9.55	p=0.19 ns

t (Student t-test)

16.5. РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ И НАЧИН НА ПОРОДУВАЊЕ

Испитаничките со ГДМ кои се породиле спонтано и оние породени со царски рез не се разликуваа сигнификантно во однос на вредностите на резистин (3.62 ± 2.3 ng/ml vs 2.88 ± 1.8 ng/ml; $p=0.23$, табела 64).

Табела 64- Резистин кај ГДМ и начин на породување

група ГДМ					
Начин на породување	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Спонтано	17	3.62 $\pm$ 2.3	0.564	1.47 – 9.55	t=1.21
Царски рез	29	2.88 $\pm$ 1.8	0.336	1 – 7.8	p=0.23 ns

t (Student t-test)

16.6. РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ И НЕОНАТАЛНА ХИПОГЛИКЕМИЈА

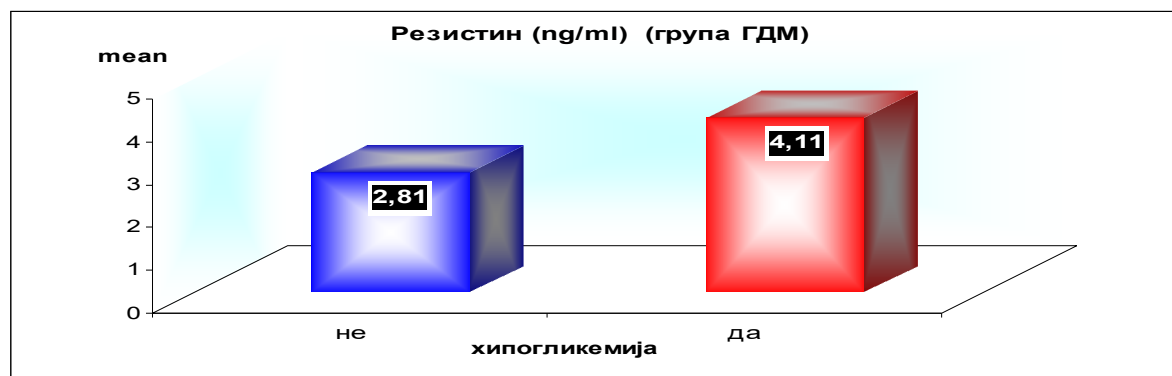
Просечните вредности на резистин изнесуваа 4.11 ± 2.6 ng/ml кај испитаничките со ГДМ и хипогликемични новородени, а значајно пониски кај испитаничките со ГДМ и без неонатална хипогликемија- 2.81 ± 1.7 ng/ml. Разликата во просечните вредности од 1.3 беше со статистичка сигнификантност од $p=0.049$, (табела 65, слика 42).

Табела 65- Резистин кај ГДМ и неонатална хипогликемија

група ГДМ					
Хипогликемија	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Не	34	2.81 ± 1.7	0.286	1 – 8.16	$t=1.98$
Да	12	4.11 ± 2.6	0.766	1.79 – 9.55	$p=0.049$ sig

t (Student t-test)

Слика 42 Резистин кај ГДМ и неонатална хипогликемија



16.7. РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ И НОВОРОДЕНИ СО РДС

Маркерот резистин имаше несигнификантно повисоки вредности кај испитаничките со гестациски дијабетес мелитус чие новородено развило респираторен дистрес синдром споредено со испитаничките со ГДМ со новородено без РДС (3.21 ± 2.2 ng/ml vs 3.13 ± 1.9 ng/ml; $p=0.9$, табела 66).

Табела 66- Резистин кај ГДМ и новородени со РДС

група ГДМ					
РДС	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	

Не	34	3.13 ± 1.9	0.341	1 – 9.55	t=0.11
Да	12	3.21 ± 2.2	0.641	1 – 8.16	p=0.9 ns

t (Student t-test)

16.8 РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ И НЕОНАТАЛНА ХИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЈА

Несигнификантно повисоки вредности на резистин беа регистрирани кај испитаничките со гестациски дијабет чии новородени имале хипербилирубинемиија, споредено со испитаничките со ГДМ и новородени без неонатална жолтица (3.38 ± 2.0 ng/ml vs 3.06 ± 2.1 ng/ml; $p=0.64$, табела 67).

Табела 67- Резистин кај ГДМ и неонатална хипербилирубинемиија

група ГДМ					
Хипербилирубинемиија	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean ± SD	std err	min – max	
Не	33	3.06 ± 2.1	0.356	1 – 9.55	t=0.47
Да	13	3.38 ± 2.0	0.561	1.24 – 7.27	p=0.64 ns

t (Student t-test)

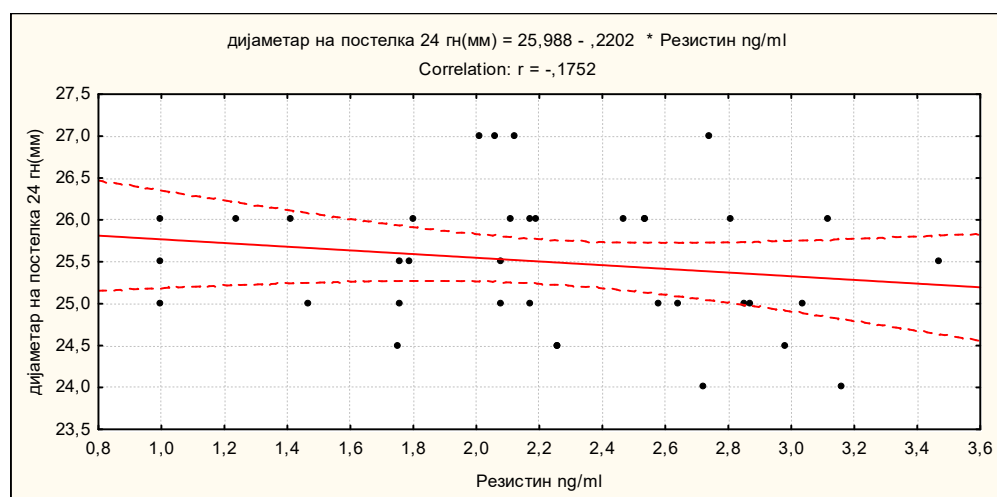
16.9. РЕЗИСТИН КАЈ ГДМ И КОРЕЛАЦИЈА СО ДИЈАМЕТАР НА ПОСТЕЛКА

Во групата испитанички со ГДМ ја анализиравме корелацијата на резистин со дијаметарот на постелката во 24 и 36 гестациска недела. Вредноста на Pearson-овиот коефициент на корелација изнесува $r = -0.175$ за корелацијата на резистин со дијаметарот на постелката во 24-та гестациска недела, а $r = -0.085$ за корелацијата на резистин со дијаметарот на постелката во 36 гестациска недела. Овие вредности покажуваат дека дебелината на постелката негативно, односно индиректно е поврзана со резистин, односно со зголемување на вредноста на резистин, дијаметарот на постелката се намалува, и обратното. Но статистички овие корелации не се потврдија како сигнификантни, односно значајни, (табела 68, слика 43, 44).

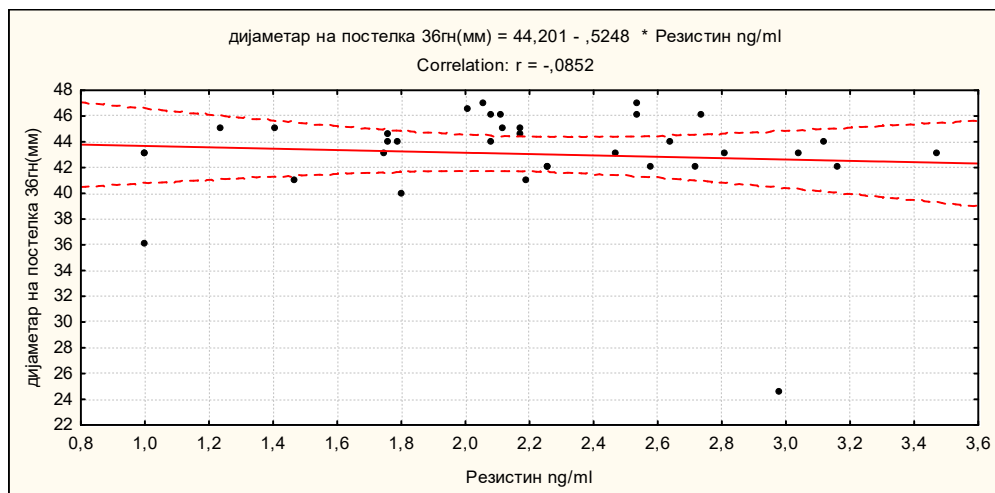
Табела 68- Корелација на резистин со дијаметар на постелка во 24 гн и 36 гн

група ГДМ		
Корелација :	Pearson	p-level
	R	
резистин / дијаметар на постелка 24 гн(мм)	-0.175	p=0.30 ns
резистин / дијаметар на постелка 36 гн(мм)	-0.085	p=0.63 ns

Слика 43- Резистин и дијаметар на постелка во 24 гн



Слика 44- Резистин и дијаметар на постелка во 36гн



17. IL-6 (pg/ml) КАЈ ГДМ И КОРЕЛАЦИЈА СО ПЕРИНАТАЛЕН ИСХОД

17.1. ПРЕДВРЕМЕНО ПОРОДУВАЊЕ И ИНТЕРЛЕУКИН-6 КАЈ ГДМ

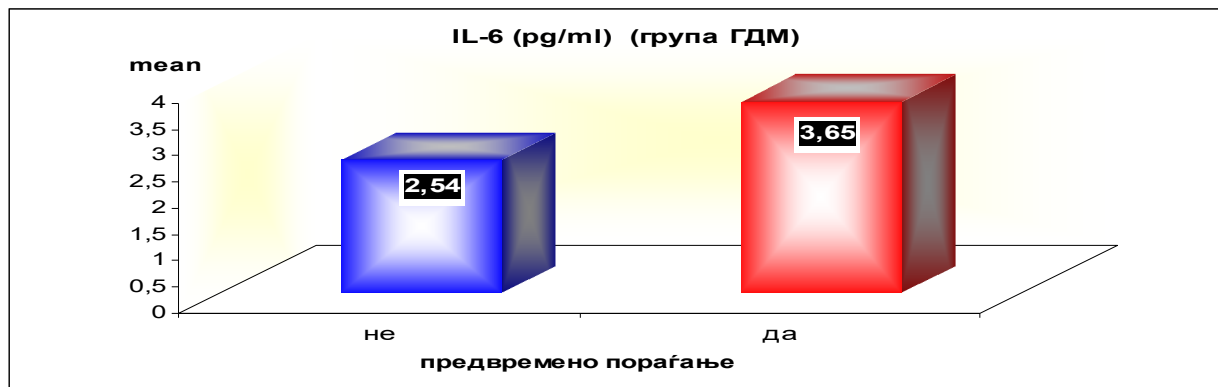
Испитаничките со ГДМ и предвремено породување имаа сигнификантно повисоки вредности на IL-6, од испитаничките од оваа група кои се породиле во термин ($p=0.02$). Просечните вредности на IL-6 изнесуваа 3.65 ± 1.2 , медијаната 4.21 кај испитанички кои имаат ГДМ и предвремено се породиле, додека просечни вредности од 2.54 ± 1.0 и медијана 2.0 беа регистрирани кај испитаничките кои имаа ГДМ но се породиле во термин, (табела 69, слика 45).

Табела 69- Предвремено породување и интерлеукин 6 кај ГДМ

група ГДМ					
Предвремено породување	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	median	IQR	
Не	38	2.54 ± 1.0	2.0	2 – 2.9	$Z=2.3$
Да	10	3.65 ± 1.2	4.21	2 – 4.7	$p=0.02$ sig

Z (Mann-Whitney test)

Слика 45 Предвремено породување и интерлеукин 6 кај ГДМ



17.2.ИНТЕРЛЕУКИН 6 КАЈ ГДМ И SGA ПЛОД

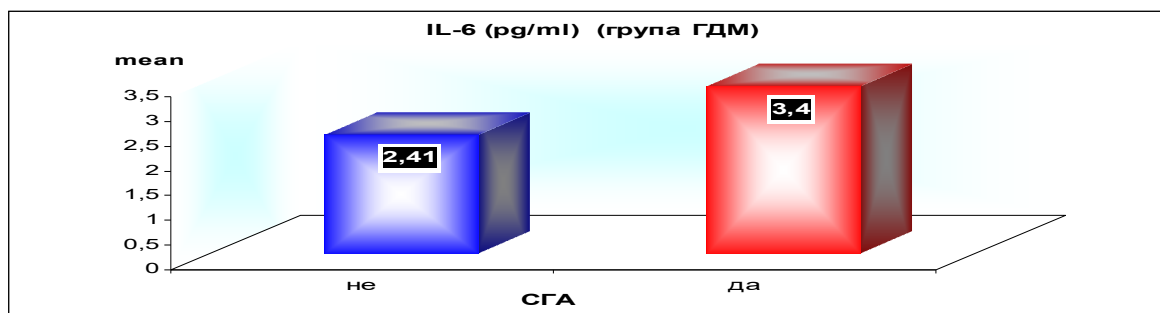
Статистичка сигнификантна разлика беше најдена во вредностите на IL-6 во групата со ГДМ меѓу испитаничките со и без SGA плод ($p=0.04$). Интерлеукин 6 имаше значајно повисоки вредности кај испитаничките со ГДМ и мал плод за гестациската старост, споредено со испитаничките со ГДМ без SGA плод (3.4 ± 1.3 vs 2.41 ± 1.2 ; median 3.895 vs 2, табела 70, слика 46).

Табела 70-Интерлеукин 6 кај ГДМ и SGA

група ГДМ					
SGA	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	Median	IQR	
Не	42	2.41 ± 1.2	2.0	2 – 3.2	Z=1.5
Да	6	3.4 ± 1.3	3.895	2 – 4.64	p=0.04 sig

Z (Mann-Whitney test)

Слика 46 Интерлеукин 6 кај ГДМ и SGA



17.3. РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС НА НОВОРОДЕНОТО И ИНТЕРЛЕУКИН-6 КАЈ ГДМ

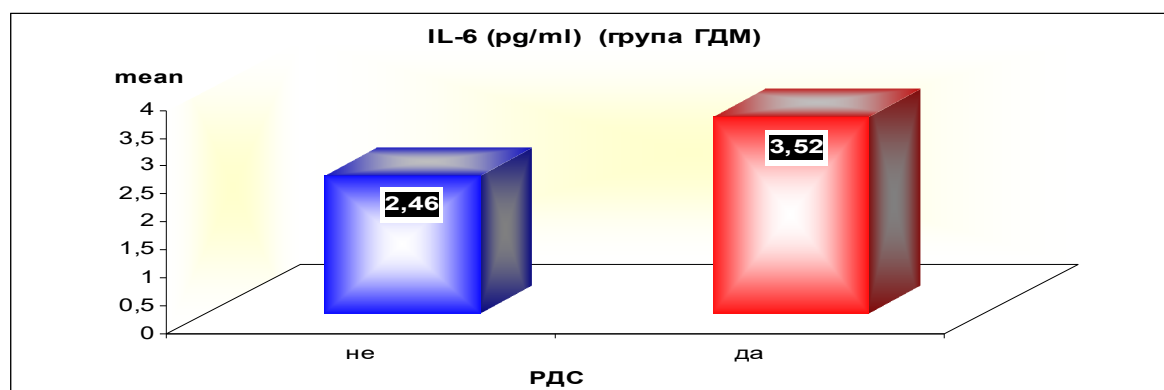
Испитаничките со ГДМ кои родиле новородено кое развило РДС имаа повисоки вредности на IL-6 од испитаничките со ГДМ со новородени без РДС, што беше потврдено и статистички со сигнификантност од $p=0.003$. Просечните вредности на IL-6 во групите испитанички со ГДМ во однос на присуство/ отсуство на респираторен дистрес синдром кај новороденото изнесуваа 3.52 ± 1.0 pg/ml и 2.46 ± 1.1 pg/ml консеквентно, додека медијалните вредности изнесуваа 3.335 и 2 консеквентно, (табела 71, слика 47).

Табела 71- IL-6 кај ГДМ и РДС на новородено

група ГДМ					
РДС	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	median	IQR	
Не	34	2.46 ± 1.1	2.0	2 – 2.17	$Z=3.46$
Да	14	3.52 ± 1.0	3.335	2.93 – 4.7	$p=0.003$ sig

Z (Mann-Whitney test)

Слика47- IL-6 кај ГДМ и РДС на новородено



17.4. НЕОНАТАЛНА ХИПОГЛИКЕМИЈА И ИНТЕРЛЕУКИН-6 КАЈ ГДМ

Вредностите на IL-6 беа несигнификантно повисоки кај испитаничките со ГДМ кои родиле новородено кое развило хипогликемија споредено со испитаничките со ГДМ кои родиле нормогликемично новородено, $p=0.57$, (табела 72).

Табела 72- Интерлеукин 6 кај ГДМ и неонатална хипогликемија

група ГДМ					
хипогликемија	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	Median	IQR	
Не	36	2.65 $\pm$ 0.96	2.0	2 – 3.11	Z=0.57
Да	12	3.13 $\pm$ 1.7	2.465	2 – 3.57	p=0.57 ns

Z (Mann-Whitney test)

17.5. НЕОНАТАЛНА ХИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЈА И ИНТЕРЛЕУКИН-6 КАЈ ГДМ

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во вредноста на IL-6 меѓу испитаничките со ГДМ чие новородено имало неонатална жолтица и испитаничките со ГДМ кои родиле новородено без хипербилирубинемиија (2.93 $\pm$ 1.6 pg/ml vs 2.71 $\pm$ 0.9 pg/ml; median 2.075 vs 2; p=0.93, табела 73).

Табела 73- IL-6 кај ГДМ и неонатална хипербилирубинемиија

група ГДМ					
Хипербилирубине Мија	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	median	IQR	
Не	34	2.71 $\pm$ 0.9	2.0	2 – 3.32	Z=0.09
Да	14	2.93 $\pm$ 1.6	2.075	2 – 3.29	p=0.93 ns

Z (Mann-Whitney test)

17.6. ПОЛИХИДРАМНИОН И ИНТЕРЛЕУКИН-6 КАЈ ГДМ

Во групата со ГДМ, несигнификантно повисоки вредности на IL-6 беа регистрирани кај испитаничките со полихидрамнион споредено со испитаничките без овој наод (p=0.79, табела 74).

Табела 74- Интерлеукин 6 кај ГДМ и полихидрамнион

група ГДМ					
Полихидрамнион	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	median	IQR	
Не	31	2.73 $\pm$ 1.2	0.2	2 – 7.6	Z=0.36
Да	17	2.85 $\pm$ 1.1	0.27	2 – 4.7	p=0.79 ns

Z (Mann-Whitney test)

11.7. ИНТЕРЛЕУКИН 6 КАЈ ГДМ И ДИЈАМЕТАР НА ПОСТЕЛКА

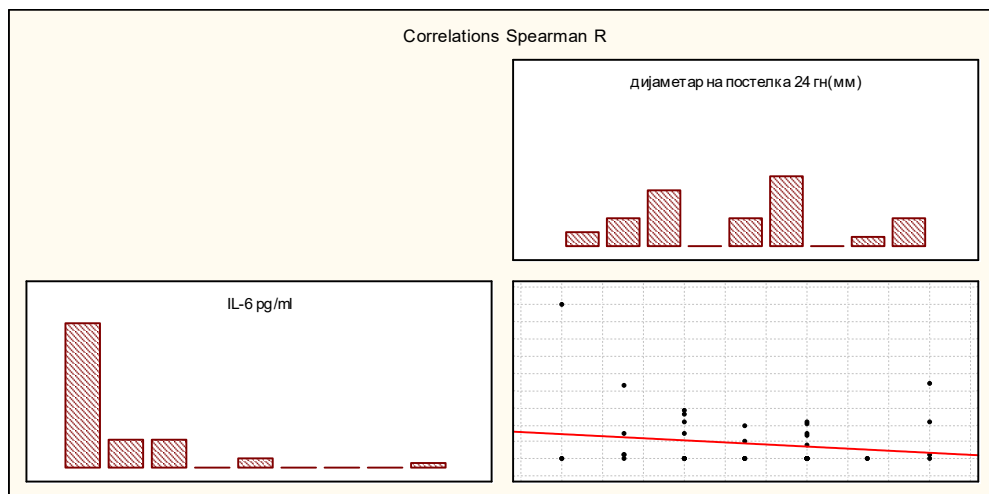
Во табела 87 и слика 47 прикажани се корелациите меѓу IL-6 со дијаметарот на постелката во 24 и 36 гестациска недела, во групата испитанички со ГДМ.

Вредноста на Spearman-овиот коефициент на корелација изнесува $R = -0.079$ за корелацијата на IL-6 со дијаметарот на постелката во 24 гестациска недела, а $R = -0.118$ за корелацијата на IL-6 со дијаметарот на постелката во 36 гестациска недела. Овие вредности покажуваат дека дебелината на постелката негативно, односно индиректно е поврзана со IL-6, односно со зголемување на вредноста на IL-6 дијаметарот на постелката се намалува, и обратното. Но, статистички овие корелации не се потврдија како сигнификантни односно значајни, (табела 75, слика 48, 49).

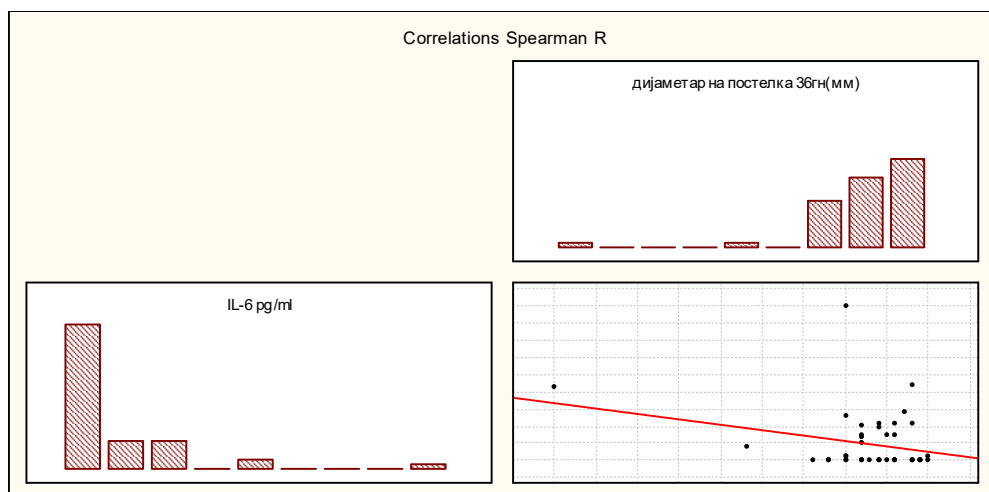
Табела 75- Корелација на IL-6 кај ГДМ и дијаметар на постелка во 24 и 36гн

група ГДМ		
Корелација	Spearman	p-level
	R	
IL-6 / дијаметар на постелка 24 гн (мм)	-0.079	p=0.598 ns
IL-6 / дијаметар на постелка 36гн (мм)	-0.118	p=0.445 ns

Слика 48- интерлеукин 6 и дијаметар на постелка во 24гн



Слика 49- интерлеукин 6 и дијаметар на постелка во 36гн



12. ВИТАМИН Д И ГДМ

12.1 ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ И LGA ПЛОД

Вредностите на витамин Д не се разликуваа сигнификантно кај испитаничките со дијабет во однос на перинаталниот исход крупен плод за гестациската старост ($p=0.089$). Витамин Д имаше незначајно повисоки вредности кај испитаничките со дијабет и LGA плод, (табела 76).

Табела 76- Витамин Д кај ГДМ и LGA

група ГДМ					
LGA	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Не	29	15.89 $\pm$ 5.6	1.044	10.5 – 29.0	t=1.74
Да	11	19.6 $\pm$ 6.9	2.095	10.5 – 31.8	p=0.089 ns

t (Student t-test)

12.2 ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ И SGA ПЛОД

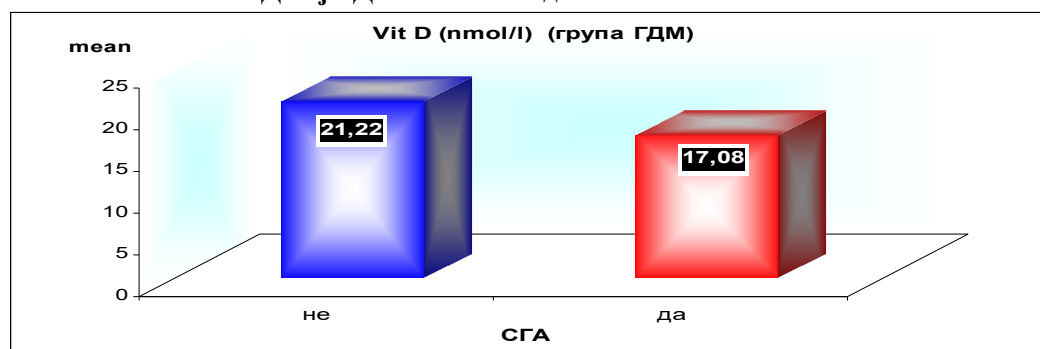
Значајно пониски вредности на витамин Д беа регистрирани кај испитаничките од оваа група кај кои ултразвучно беше детектиран мал плод за гестациска старост, во споредба со испитаничките со плод адекватен за гестациска старост (17.08 ± 4.9 vs 21.22 ± 8.7 ; difference 4.14, $p=0.049$), (табела 77, слика 50).

Табела 77- Витамин Д кај ГДМ и SGA плод

група ГДМ					
SGA	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Не	35	21.22 $\pm$ 8.7	2.2	12.2 – 34.6	t=1.9
Да	5	17.08 $\pm$ 4.9	1.3	10.5 – 24.8	p=0.049 sig

t (Student t-test)

Слика 50 Витамин Д кај ГДМ и SGA плод



12.3. ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ И ПОЛИХИДРАМНИОН

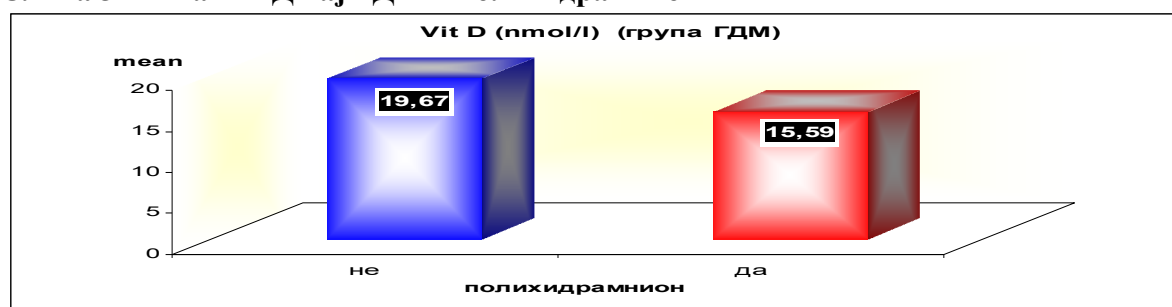
За $p=0.048$, статистичката анализа потврди сигнификантно пониски вредности на витамин Д кај испитаничките со ГДМ и обилна околуплодова вода споредено со испитаничките со ГДМ без овој наод (15.59 ± 5.6 vs 19.67 ± 6.6 nmol/l, табела 78, слика 51).

Табела 78- Витамин Д кај ГДМ и полихидрамнион

група ГДМ					
Полихидрамнион	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Не	27	19.67 $\pm$ 6.6	1.840	10.5 – 31.8	t=2.04
Да	13	15.59 $\pm$ 5.6	1.069	10.5 – 29.0	p=0.048 sig

(Student t-test)

Слика 51 Витамин Д кај ГДМ и полихидрамнион



12.4. ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ И ПРЕДВРЕМЕНО ПОРОДУВАЊЕ

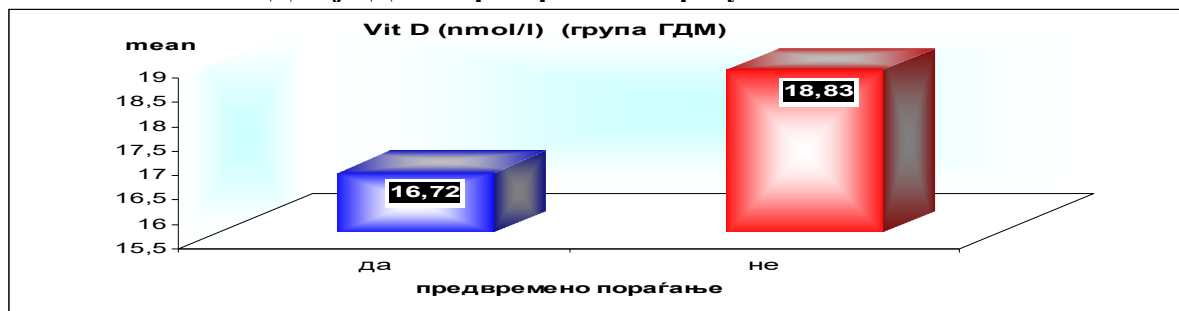
Витамин Д имаше сигнификантно пониски вредности кај испитаничките со ГДМ кои предвреме се породиле споредено со испитаничките со ГДМ кај кои породувањето беше во термин ($p=0.047$). Испитаничките со гестациски дијабетес кај кои настапило предвремено породување имаа просечни вредности на витамин Д од 16.72 ± 6.5 , наспроти просечни вредности од 18.83 ± 4.6 nmol/l кај испитаничките кои се породиле во термин, (табела 79, слика 52).

Табела 79- Витамин Д кај ГДМ и предвремено породување

група ГДМ					
Предвремено Породување	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)				p value
	N	mean ± SD	Std. err	min – max	
Не	33	18.83 ± 4.6	1.732	13.1 – 24.8	t=0.43
Да	7	16.72 ± 6.5	1.128	10.5 – 31.8	p=0.047 sig

t (Student t-test)

Слика 52 Витамин Д кај ГДМ и предвремено породување



12.5. ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ И НАЧИН НА ПОРОДУВАЊЕ

Слични просечни вредности за витамин Д беа добиени кај испитаничките со гестациски дијабетес, а во зависност од начинот на породување, спонтано или со царски рез ($p=0.97$, табела 80).

Табела 80- Начин на породување и витамин Д кај ГДМ

група ГДМ				
Начин на породување	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)			
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max
Спонтано	15	16.96 $\pm$ 6.2	1.596	10.5 – 29.0
Царски рез	25	16.89 $\pm$ 6.3	1.253	10.5 – 31.8

t (Student t-test)

12.6. НЕОНАТАЛНА ХИПОГЛИКЕМИЈА И ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ

Статистички сигнификантна беше разликата во вредноста на витамин Д меѓу испитаничките чие новородено било со наспроти без хипогликемија ($p=0.036$).

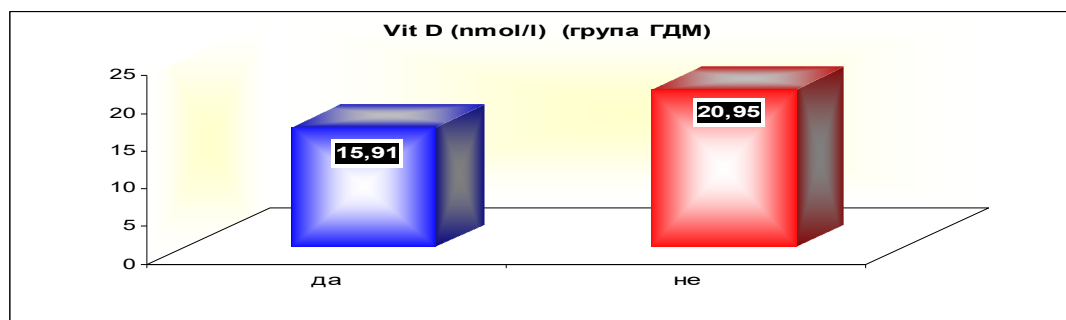
Просечните вредности на витамин Д изнесуваа 15.91 ± 5.3 nmol/l кај испитаничките чие новородено беше со хипогликемија а значајно поголеми кај испитаничките чие новородено беше нормогликемично, 20.95 ± 7.9 nmol/l, (табела 81, слика 53).

Табела 81- Витамин Д и неонатална хипогликемија

група ГДМ					
Хипогликемија	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Не	32	20.95 $\pm$ 7.9	2.819	10.5 – 31.8	$t=2.17$
Да	8	15.91 $\pm$ 5.3	0.936	10.5 – 28.4	$p=0.036$ sig

t (Student t-test)

Слика 53 Витамин Д кај ГДМ и неонатална хипогликемија



12.7. ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ И АПГАР СКОР ВО 1-ВА МИНУТА

Вредностите на витамин Д беа несигнификантно пониски кај испитаничките со гестациски дијабетес мелитус кои родија новородено со Апгар скор во 1-ва минута понизок од 7, споредено со вредностите кај испитаничките од оваа група чие што новородено имаше Апгар скор во 1-ва минута повисок од 7 (14.36 ± 2.3 vs 17.28 ± 6.5 ; $p=0.33$), табела 82.

Табела 82- Витамин Д кај ГДМ и Апгар скор во 1 минута <7 и >7

група ГДМ					
АС 1 мин	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
до 7	5	14.36 ± 2.3	1.011	10.5 – 16.3	$t=0.99$
над 7	35	17.28 ± 6.5	1.092	10.5 – 31.8	$p=0.33$ ns

t (Student t-test)

12.8. ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ И НЕОНАТАЛЕН РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС СИНДРОМ

Вредностите на витамин Д не се разликуваа сигнификантно кај испитаничките со гестациски дијабетес во однос на раѓање новородено со или без респираторен дистрес синдром ($p=0.32$). Витамин Д имаше незначајно пониски вредности кај испитаничките со ГДМ чие што новородено имаше РДС, (табела 83).

Табела 83- Витамин Д кај ГДМ и неонатален РДС/ t(Student t-test)

група ГДМ					
РДС	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Не	28	17.37 ± 5.2	1.487	10.5 – 26.8	$t=1.0$
Да	12	16.72 ± 6.6	1.251	10.5 – 31.8	$p=0.32$ ns

12.9. ВИТАМИН Д КАЈ ГДМ И ДИЈАМЕТАР НА ПОСТЕЛКА

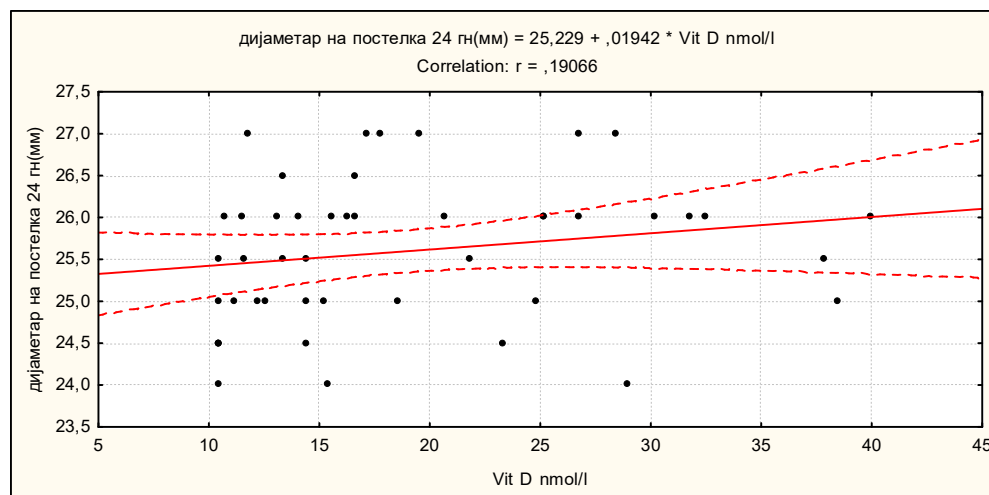
Во групата со ГДМ, дијаметарот на постелката измерена во 24 гестациска недела позитивно, односно директно корелираше со витамин Д ($r=0.191$), што значи дека со зголемување на вредноста на витаминот Д, дебелината на постелката се намалува и обратното. Но статистички оваа корелација не беше потврдена како сигнификантна.

Несигнификантна беше корелацијата на дијаметарот на постелката во 36-та гестациска недела со витамин Д, (табела 84, слика 54,55).

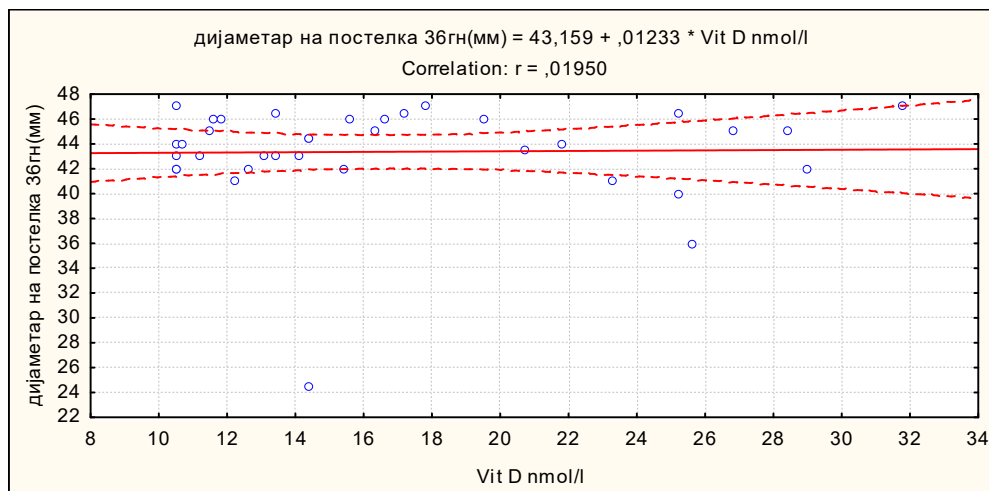
Табела 84- Корелација на витамин Д со дијаметар на постелка

група ГДМ		
Корелација	Pearson R	p-level
Vit D / дијаметар на постелка 24 гн(мм)	0.191	p=0.204 ns
Vit D / дијаметар на постелка 36гн(мм)	0.0195	p=0.91

Слика 54- витамин Д кај ГДМ и дијаметар на постелка во 24гн



Слика 55- витамин Д кај ГДМ и дијаметар на постелка во 36гн



13. РЕЗИСТИН КАЈ НОРМОГЛИКЕМИЧНИ ЖЕНИ И КОРЕЛАЦИЈА СО ПЕРИНАТАЛЕН ИСХОД

13.1. РЕЗИСТИН И НАЧИН НА ПОРОДУВАЊЕ КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА

Не беа најдени сигнификантно различни вредности на резистин кај испитаничките без гестациски дијабетес, а во зависност од начинот на породување, спонтано или со царски рез ($p=0.67$), табела 85.

Табела 85- Резистин кај нормогликемичните жени и начин на породување

КГ					
Начин на раѓање	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Спонтано	25	1.89 $\pm$ 0.8	0.163	1 – 4.15	t=0.43
Царски рез	21	1.99 $\pm$ 0.8	0.174	1 – 3.59	p=0.67 ns

t (Student t-test)

13.2 РЕЗИСТИН КАЈ КГ И РЕСПИРАТОРЕН ДИСТРЕС СИНДРОМ НА НОВОРОДЕНОТО

Вредностите на резистин беа несигнификантно повисоки кај испитаничките од КГ чии новородениразвиле респираторен дистрес синдром, 2.05 наспроти 1.93 ng/ml кај жените од КГ чии новородени не развиле РДС ($p=0.78$), табела 86.

Табела 86- Резистин кај КГ и РДС на новородено

КГ					
РДС	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Не	42	1.93 $\pm$ 0.8	0.121	1 – 4.15	$t=0.279$
Да	4	2.05 $\pm$ 1.1	0.548	1 – 3.59	$p=0.78$ ns

t (Student t-test)

13.3. РЕЗИСТИН КАЈ КГ И НЕОНАТАЛНА ХИПОГЛИКЕМИЈА

Испитаничките без гестациски дијабетес кои чие новородено разви хипогликемија имаа повисоки вредности на резистин од испитаничките од оваа група кои имаа нормогликемично новородено, но без докажана статистичка сигнификантност (2.18 ± 1.4 vs 1.92 ± 0.7 ; $p=0.53$, табела 87).

Табела 87- Резистин кај контролната група и неонатална хипогликемија

КГ					
Неонатална Хипогликемија	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Не	42	1.92 $\pm$ 0.7	0.116	1 – 3.82	$t=0.63$
Да	4	2.18 $\pm$ 1.4	0.688	1 – 4.15	$p=0.53$ ns

t (Student t-test)

13.4. РЕЗИСТИН КАЈ КГ И LGA ПЛОД

Незначајно повисоки вредности на резистин имаа и испитаничките без гестациски дијабетес со крупен плод за гестациска старост од испитаничките од оваа група без LGA плод (2.08 ± 1.1 vs 1.93 ± 0.8 ; $p=0.76$, табела 88).

Табела 88- Резистин кај контролната група и крупен плод

КГ					
LGA	Descriptive Statistics (Резистин ng/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Не	43	1.93 ± 0.8	0.121	1 – 4.15	$t=0.3$
Да	3	2.08 ± 1.1	0.623	1 – 3.16	$p=0.76$ ns

t (Student t-test)

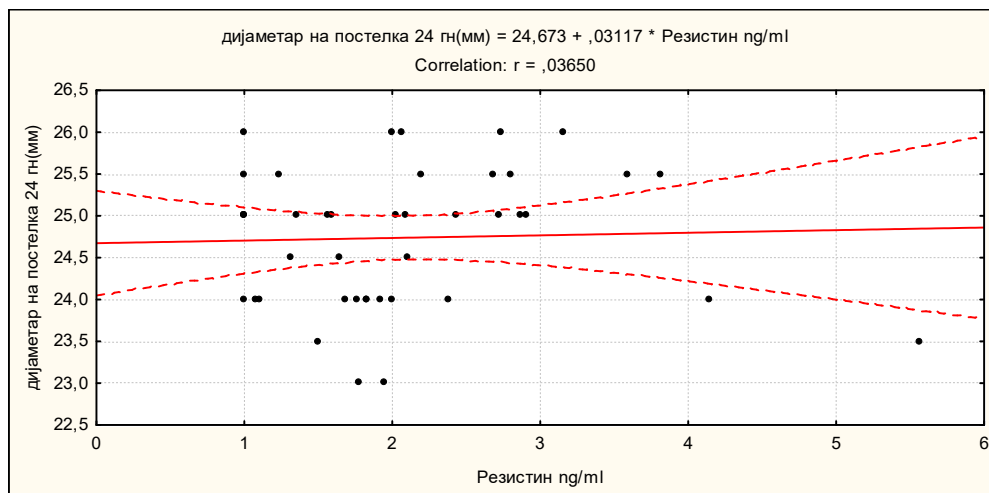
13.5. РЕЗИСТИН КАЈ КГ И ДЕБЕЛИНА НА ПОСТЕЛКА

Во групата испитанички без ГДМ не беше најдена сигнификантна корелација, односно поврзаност меѓу резистин и дебелината на постелката измерена во 24 и 36 гестациска недела, (табела 89, слика 56, 57).

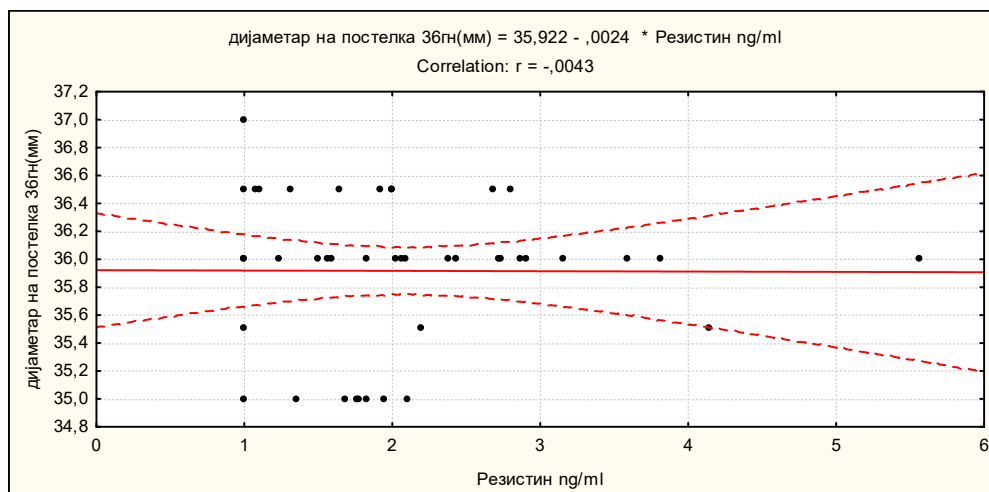
Табела 89- Корелација меѓу резистин кај КГ и дебелина на постелка

КГ		
Корелација:Резистин ng/ml	Pearson R	p-level
резистин / дијаметар на постелка 24 гн (мм)	0.0365	$p=0.819$ ns
резистин / дијаметар на постелка 36гн (мм)	-0.0043	$p=0.978$ ns

Слика 56- резистин и дијаметар на постелка кај контролната група во 24 гн



Слика 57-резистин и дијаметар на постелка кај контролната група во 36 гн



14. IL-6 КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ПЕРИНАТАЛЕН ИСХОД

14.1. IL-6 КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА И НАЧИН НА ПОРОДУВАЊЕ

Овој воспалителен маркер беше незначајно повисок кај испитаничките породени со царски рез ($p=0.13$, табела 90).

Табела 90- IL-6 кај КГ и начин на породување

КГ					
начин на породување	Descriptive Statistics (IL-6 pg/ml)				p value
	N	mean $\pm$ SD	median	IQR	
Спонтано	25	2.05 $\pm$ 0.1	2	2 – 2	Z=-1.51
Царски рез	20	2.31 $\pm$ 0.7	2	2 – 2.38	p=0.13 ns

Z (Mann-Whitney U Test)

14.2. IL-6 КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ДЕБЕЛИНА НА ПОСТЕЛКА

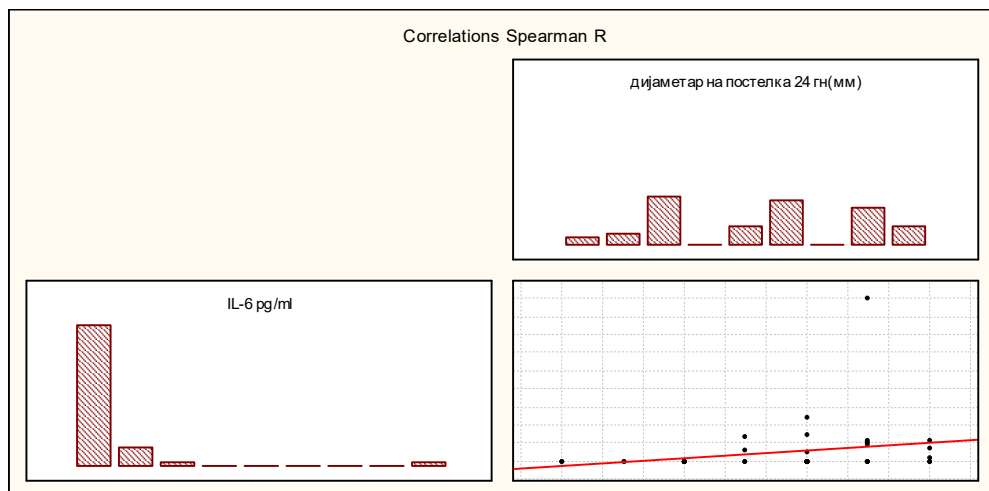
Испитуваната корелација помеѓу IL-6 и дебелината на постелката во 24 гестациска недела кај испитаничките од КГ беше позитивна, односно директна ($R=0.439$). Тоа значи дека дијаметарот на постелката во 24 гестациска недела се зголемуваше со зголемување на вредноста на IL-6, и обратното. За $p=0.0026$ и статистички оваа корелација се потврди како сигнификантна, односно значајна.

Дијаметарот на постелката во 36-та гестациска недела кај испитаничките без ГДМ и IL-6 не беа поврзани со сигнификантна корелација, (табела 91, слика 58, 59).

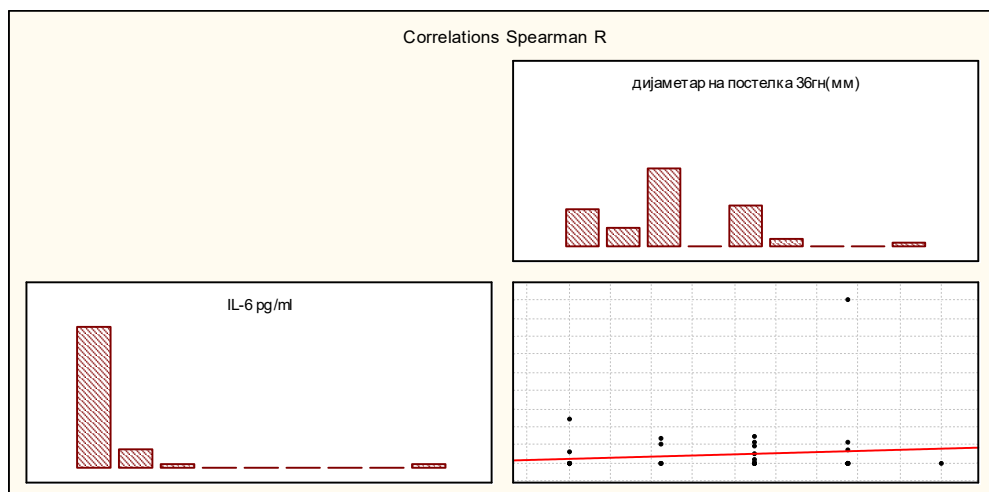
Табела 91- Корелација меѓу интерлеукин 6 кај КГ и дебелина на постелка

КГ		
Корелација :	Spearman	p-level
	R	
IL-6/ дијаметар на постелка 24 гн (мм)	0.439	p=0.0026 sig
IL-6/ дијаметар на постелка 36гн (мм)	0.00009	p=0.99 ns

Слика 58- интерлеукин 6 и дијаметар на постелка во 24 гн кај контролната група



Слика 59 интерлеукин 6 и дијаметар на постелка во 36 гн кај контролната група



15. ВИТАМИН Д И ПЕРИНАТАЛЕН ИСХОД КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА

15.1. ВИТАМИН Д КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА И НАЧИН НА ПОРОДУВАЊЕ

Начинот на породување на испитаничките без гестациски дијабетес не зависеше сигнификантно од вредноста на витамин Д. Овој маркер беше незначајно понизок кај испитаничките породени со царски рез ($p=0.26$, табела 92).

Табела 92- Витамин Д кај нормогликемични жени и начин на породување

КГ					
Начин на породување	Descriptive Statistics (Vit D nmol/l)				p value
	N	mean $\pm$ SD	std err	min – max	
Спонтано	23	26.4 $\pm$ 13.0	2.713	10.5 – 55.4	t=1.14
Царски рез	19	22.29 $\pm$ 9.7	2.220	10.5 – 41.9	p=0.26 ns

t (Student t-test)

15.2. ВИТАМИН Д КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА И ДЕБЕЛИНА НА ПОСТЕЛКА

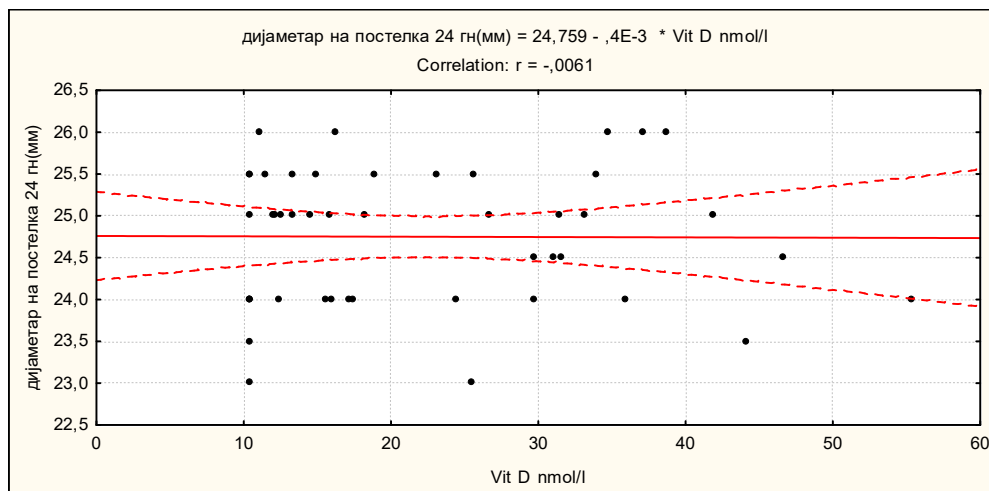
Вредноста на Pearson-овиот коефициент за испитуваната корелација помеѓу витамин Д и дебелината на постелката во 24 гестациска недела кај испитаничките од КГ покажува дека овие два параметра не корелираат меѓу себе ($r = -0.0061$, $p = 0.97$).

Витамин Д и дебелината на постелката во 36 гестациска недела во КГ беа поврзани позитивно, односно директно ($r = 0.1455$). Тоа значи дека подебела постелка во 36 гестациска недела беше поврзана со повисоки вредности на витамин Д и обратното, но без статистичка сигнификантност, (табела 93, слика 60, 61).

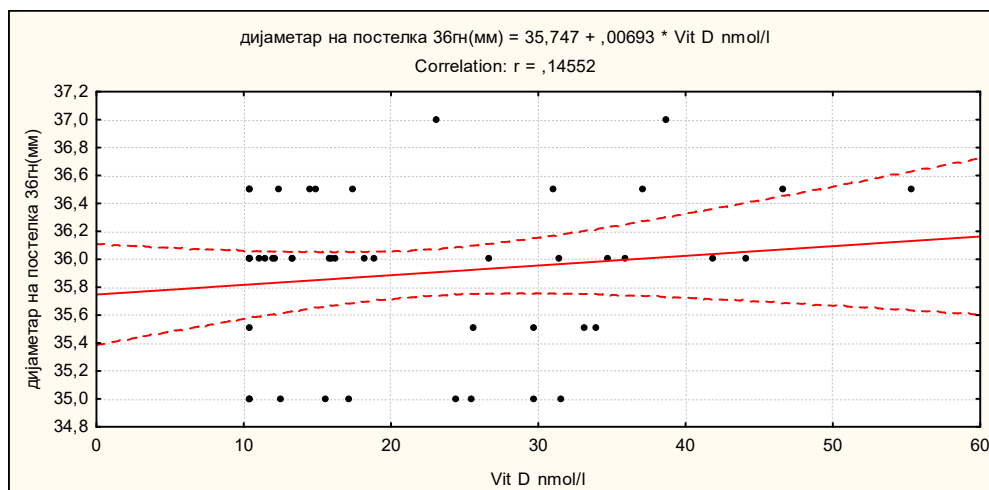
Табела 93- Витамин Д кај контролната група и дебелина на постелката

КГ		
Корелација :	Pearson R	p-level
Vit D / дијаметар на постелка 24 гн (мм)	-0.0061	p=0.968 ns
Vit D / дијаметар на постелка 36гн (мм)	0.1455	p=0.335 ns

Слика 60- вит Д и дијаметар на постелка во 24 гн кај КГ



Слика 61- вит Д и дијаметар на постелка кај КГ во 36 гн



ДИСКУСИЈА

Гестацискиот дијабетес мелитус (ГДМ) има растечка преваленца како што расте

преваленцата на обезитетот на светско ниво. Перинаталниот неповолен исход асоциран со ГДМ резултира од метаболичното миље проектирано на фетусот преку плацентарната површина. Затоа ГДМ може да се смета дека е еден од таканаречените големи обстетрички синдроми заедно со прееклампсијата и интраутериниот застој во раст на плодот (14).

Нема консензус за оптимална стратегија за идентификација на жените со ГДМ. Повеќе експерти како Van Leeuwen и Syngelaki препорачуваат употреба на клинички физик фактори како возраста, индексот на телесна маса, етницитетот, претходно акушерско минато и фамилијарна историја за дијабетес во предвидување на ризикот за ГДМ а тоа ќе значи времени интервенции во пренаталната грижа со матернален и неонатален бенефит (46, 48).

Испитуваната и контролната група бремени жени од нашата студија беа селектирани од жените кои го правеа ОГТТ во биохемиската лабораторија на УГАК меѓу 24 и 28 гестациски недели. При споредба на социодемографските и анамнестичките податоци меѓу двете групи кои ги испитавме статистичка разлика имаше кај индексот на телесна маса, позитивната фамилијарна историја за дијабетес и суплементација со витамински препарат. Во нашата студија бремените жени со и без гестациски дијабетес мелитус несигнификантно се разликуваа во однос на нивната **возраст** ($p=0.11$). Така во групата со ГДМ просечната возраст беше незначајно повисока во однос на нормогликемичните жени, 31 година наспроти 30 години. Нивото на **образование** на бремените жени немаше сигнификантно влијание на застапеноста на ГДМ во нашата студија но основно и средно образование почесто имаа бремените жени со ГДМ- 34% vs 24% и 40% vs 38% консеквентно, додека завршено високо образование почесто имаа испитаничките од контролната група– 38% vs 26%.

Во групата на жени со ГДМ Македонките беа застапени со 44% и со 40% во контролната група а Албанките беа застапени со 46% во групата со ГДМ и со 42% во контролната група. Според тоа **етничката припадност** на бремените жени од овие две групи сигнификантно не се разликуваше ($p=0.076$).

Жените со ГДМ и во нашата студија и според студиите на Catalano и Chu почесто имаат прекумерна телесна тежина или обезитет и пред забременување а тоа е значаен ризик фактор за позитивен ОГТТ (67,68). Просечната вредност на **ВМІ** изнесуваше 31.01 ± 7.1 во групата бремени жени со гестациски дијабетес мелитус, а значајно помал т.е. 26.85 ± 4.3 во контролната групата ($p=0.0006$). **Телесна тежина во бременост** повеќе добиле жените

со ГДМ, просечно 12.54 ± 4.7 кг наспроти 11.44 ± 4.4 кг жените со негативен ОГТТ. Испитаничките од групата со ГДМ почесто од оние од контролната група добиле во тежина во бременоста меѓу 10 и 14 килограми, 46 % vs 36 % и исто така почесто добиле и повеќе од 15 килограми, 36 % vs 28 %. Иако добиената телесна тежина не покажа статистичка сигнификантност сметаме дека е важен клинички параметар во следење на оваа група пациентки.

Постои стручна дебата дали **суплементацијата** со комбиниран витамински препарат ја намалува инциденцата на прееклампсија, предвремено породување, мали плодови за гестациска старост и гестациски дијабетес [106]. Ги споредивме двете испитувани групи, гестацискиот дијабетес мелитус и контролната група во однос на суплементација со витаминско-минерален препарат и најдовме дека 82% од бремените жени од контролната група наспроти 66% од бремените жени со гестациски дијабетес мелитус примаа суплементација. Разликата се покажа како статистички сигнификантна за $p=0.036$, што значи дека според нашата студија гестацискиот дијабетес значајно почесто се јави кај бремените жени кои не примиле суплементација со витамински препарат.

Нашата студија потврдидека испитаните жени со ГДМ имаа **историја на мртов плод** во претходна бременост со статистичка сигнификантност за $p=0.056$ со што се потврдија наодите во студиите на Girz и Dudley (38, 39).

Историја на инфертилитет имаа почесто испитаничките од групата со ГДМ наспроти контролната група – 6/50 vs 1/50; $p=0.11$. Иако е несигнификантно почест овој анамнестички податок во нашата студија сепак сметаме дека треба да се евалуира гликемискиот статус кај жените со инфертилитет. **Историја на крупен плод во минати бремености** имаа 14% од испитаничките од групата со ГДМ и 6% од контролната група, но не се потврди како сигнификантен овој важен анамнестички податок во акушерската анамнеза особено кај сомнение за ГДМ.

Иако **историја на спонтан абортус** имаа два пати почесто испитаничките со ГДМ наспроти контролната група, 24% vs 12% и овој анамнестички податок не се потврди како сигнификантен што е спротивно од наодите во студијата на Savona и соработници (37). Наши очекувања се дека идни истражувања на поголем број испитаници ќе покажат сигнификантност во однос на претходно акушерско минато и ризик за ГДМ.

Во анамнестичките податоци кои силно укажуваат на поголем ризик за ГДМ спаѓа **фамилијарна историја за дијабетес**. Според нашите резултати пациентките со гестациски дијабетес значајно почесто од оние без гестациски дијабетес имаат во своето семејство дијабетичар (16% vs 2%, $p=0.03$) со што се потврдија наодите на Syngelaki и соработниците (48).

Двете групи испитанички со и без ГДМ беа слични во однос на варијаблата **паритет** ($p=0.78$). Нулипарите беа 40% од бремените жени со ГДМ и 34% од жените со негативен

ОГТТ. Во двете групи најчести беа испитанички со едно породување, 38% во групата со ГДМ и 40% во КГ. И покрај очекувањата според студиите на Izzo и Велкоска Накова (28, 29) не беше најдена статистичка сигнификантна разлика меѓу **хипотиреоза** кај бремените жени со и без ГДМ ($p=0.44$). Овој наод веројатно би бил сигнификантен кај студии со поголем број испитаници.

УЛТРАЗВУЧНИ ПАРАМЕТРИ И ГДМ

Една од најважните причини за **полихидрамнион** е ГДМ што прикажуваат бројни студии како тие на Fukami и Samyusta (18, 19). Нашата студија покажа дека овој ултразвучен знак е дијагностициран кај 36% од испитаничките со гестациски дијабетес мелитус а кај ниту една испитаничка од контролната група. Разликата во дистрибуцијата беше статистички сигнификантна за $p=0.000003$.

Анализа на податоците од ХАПО студијата на 23000 жени покажа дека преваленцата на крупен плод за гестациска старост е 6.7 % кај необезни жени без ГДМ, 10.2 % кај слаби жени со ГДМ и 20.2 % кај обезни жени со ГДМ (10). Појавата на **крупен плод за гестациска старост** значајно почесто е асоцирана со гестациски дијабетес мелитус во нашата студија, 24% vs 8% кај нормогликемичните жени ($p=0.029$).

Уште во 1979 година Granum и соработници објавиле дека сонографскиот аспект на постелката е важен предиктор на неповолен перинатален исход (22). Студиите на Gauster, Miwa, Jauniaux ја потврдиле поврзаноста на морфологијата и димензиите на постелката со перинаталниот ризик (20, 21, 23). Во нашата студија во евалуацијата на жените со гестациски дијабетес и нормогликемичните жени ја вклучивме и ултрасонографијата на постелката т.е. нејзиниот дијаметар. Добивме резултат дека во 24 гестациска недела жените со ГДМ имаа сигнификантно поголем **дијаметар на постелката**, од 24 до 27 милиметри наспроти дијаметар од 23 до 26 милиметри во контролната група, $p=0.000003$. Исто така во 36 гестациска недела жените со ГДМ имаа подебела постелка од испитаничките без ГДМ (43.53 ± 3.6 vs 35.94 ± 0.6 мм, $p=0.000003$).

Статистичката анализа на испитаничките во оваа студија покажа дека **SGA плодовите** иако почесто се јавија кај ГДМ, 12% наспроти 8% кај нормогликемичните жени, тоа не беше сигнификантно поврзано со гестациски дијабетес мелитус ($p=0.52$).

ИСХОД НА БРЕМЕНОСТА

Бремените жени кај кои беше дијагностициран гестациски дијабетес мелитус беа упатени кај ендокринолог за гликемиски мониторинг и проценка за понатамошен третман.

Најголем дел од нив беа третирани со хигиено-диететски режим ($n=34$, 68%), еден дел со инсулинска терапија ($n=14$, 28%) и само две жени примаа метформин ($n=2$, 4%).

Ултразвучно следење на плодот беше спроведено во 32 и 36 гестациска недела а пациентките со ГДМ по потреба беа и почесто следени согласно клиничкиот протокол.

Породувањето беше изведено според индикација спонтано или со царски рез. Немаше случај на вагинално оперативно завршено породување со вакуум екстракција или форцепс и немаше евидентирано случај на родилен трауматизам. Податоците за исходот од бременоста беа колекционирани од медицинските акушерски и неонатални истории.

Според литературата жените со гестациски дијабетес значајно почесто развиваат хипертензивни нарушувања во бременост. Нашите резултати покажаа дека гестациски дијабетес мелитус беше сигнификантно асоциран со **хипертензивни нарушувања во бременост** (26% vs 6%, $p=0.0064$) со што се потврди наодот на Ross и соработници (40).

Предвременото породување е водечка причина за неонатален морбидитет и морталитет а предвременото породување кај ГДМ носи уште поголем ризик за перинатални компликации. Студијата на Beigelman и соработници (27) потврдила дека гестацискиот и предгестацискиот дијабетес се независен ризик фактор за спонтано предвременно породување во голема мерка заради полихидрамнионот. Kösk и соработници спровеле ретроспективна кохортна студија на 187 бремени жени со ГДМ споредени со контролна група од 192 нормогликемични жени со единечна бременост и исклучена прееклампсија и според нивните резултати жените со ГДМ значајно почесто предвременно се породиле (26). Нашето истражување покажа дека бремените жени со гестациски дијабетес мелитус сигнификантно почесто од оние од контролната група **предвременно се породиле** – 20% vs 4%, $p=0.014$.

Еден случај на **кардиопатија** на плод се дијагностицира кај групата со гестациски дијабетес мелитус, и едно новородено од истата група заврши со **exitus letalis** заради компликации во врска со прематуритетот.

Гестацискиот дијабетес мелитус сигнификантно го зголемува ризикот за елективен и итен царски рез (Накеет, 113). Нашите резултати потврдија дека статистички сигнификантно е различен **начинот на породување** кај испитаничките со и без ГДМ ($p=0.045$). Жените со ГДМ значајно почесто се породиле со царски рез – 64% vs 44%. Во нашата студија заради поголемиот процент на предвремни породувања кај ГДМ и малата родилна тежина на тие новородени **просечната телесна тежина** на новороденчињата од мајки со ГДМ беше 3220.4 ± 784 (1230-4470г) а на новороденчињата од мајките од контролната група беше 3290.6 ± 450 (1800-4220г).

Просечната вредност на **Апгар скорот во 1-ва минута** во групата со ГДМ изнесуваше 7.52 ± 0.9 и беше сигнификантно понизок од контролната група во која изнесуваше 7.98 ± 1.2 ($p=0.04$). **Во 5-та минута по раѓање Апгар скорот** имаше незначајно пониска просечна вредност во групата со ГДМ (8.54 ± 0.9 vs 8.86 ± 1.3 ; $p=0.16$).

Jones и соработници (31) докажале поврзаност меѓу ГДМ и **неонатален респираторен дистрес синдром**. Нашето истражување го потврди истото ($p=0.005$).

Новородените од дијабетични мајки вклучувајќи тип 1, тип 2 и гестациски дијабетес претставуваат група со најголем ризик за развивање на хипогликемија (111). Скринингот за неонатална хипогликемија кај сите новородени од дијабетични мајки се прави во првите часови од животот независно од типот на матернален дијабетес или негова контрола пред се заради ризик од конвулзии и долгорочни невролошки последици (Stanescu и соработници, 114). **Неонаталната хипогликемија** и според нашата студија беше сигнификантно асоцирана со гестациски дијабетес мелитус (26% инциденца кај ГДМ наспроти 8% кај КГ, $p=0.016$).

Aalipour S и соработници направиле проспективна кохортна студија на ацидобазниот статус од папочната врвца по породување на 673 бремени жени од кои 80 имале гестациски дијабетес мелитус (115) и кај бременостите со ГДМ имале сигнификантно повисока стапка на умбиликална ацидоза споредено со контролните. Нашата студија покажа сигнификантна разлика меѓу новородените од двете групи во однос на **ацидобазниот статус** ($p=0.027$). Кај ниедно новородено од контролната група не беше измерен $pH < 7.25$ наспроти 12 % од групата со ГДМ.

Raunikaг и соработници направиле студија на 900 жени од кои 30 развиле ГДМ и инциденцата на хипербилирубинемија кај тие новородени била 13% (30). Нашата студија покажа почест наод на **хипербилирубинемија**, кај 28% новородени во групата со ГДМ а кај 14% во контролната група. Беа исклучени од студијата случаевите на ABO и Rh инкомпатибилитет.

Потреба за интензивно лекување на овие новородени може да се случи почесто отколку во општата популација. Студиите реферираат инциденца од 4.9 % во студијата на Hakeem и соработници (113) до 5.1 % во студијата на Da Silva (116) и 6.7 % кај Palatnik и соработници (117). Во споредба со овие автори нашите резултати покажаа поголема потреба за **интензивно лекување** на новородените од мајки со ГДМ, 12 % што се должи на повисока стапка на предвремени породувања кај нашата група и овој исход статистички се потврди како сигнификантен за $p=0.027$.

Просечни вредности на резистин, интерлеукин 6 и витамин Д кај ГДМ

Биолошки маркери се секоја субстанца во телото што може да биде квантифицирана а ја репрезентира нормалната физиологија, патогенетски механизам или фармаколошки одговор на терапија. Биомаркерите можат да бидат или маркери кои го проценуваат ризикот за развој на заболување или скрининг алатка за идентификација на болеста во субклиничка фаза. Многу биомаркери испитувани кај ГДМ ја разоткриваат постепено комплексноста на патофизиологијата на ГДМ служејќи како потенцијални идни дијагностички маркери. Тоа се маркери на инсулинска резистенција, инсулинска сензитивност, SHBG, липиди, инфламаторни маркери, плацентарни и епигенетски маркери (118).

Многу студии потврдиле дека висок резистин и интерлеукин 6 кај ГДМ можат да зборуваат за улогата на инфламацијата од низок степен во патогенезата на ова заболување. Мета анализата на 10 студии од Lobo и соработници за средна концентрација на резистин до и над 32 гестациски недели кај нормогликемичните жени покажала варијации од 0.05–22.21 ng/ml а кај жените со ГДМ од 0.05–62.38 ng/ml (80). Во нашата студија кај бремените жени со ГДМ просечните вредности на **резистин** изнесуваа 3.15 ± 2.02 ng/ml наспроти 1.94 ± 0.8 ng/ml кај нормогликемичните жении докажавме дека резистинот кај жените со ГДМ е значајно повисок наспроти нормогликемичните жени ($p=0.00021$). Со тоа се потврдија наодите на Kuzmicki M и соработници (76). Покачувањата на серумскиот резистин обсервиран кај жените со ГДМ корелираат со серумскиот интерлеукин 6 а не со инсулинот сугерирајќи дека промените во инсулинската сензитивност кај ГДМ се посредувани од инфламаторни патишта кои може да го инволвираат резистинот (76).

Студијата на Morisset и соработници (90) на **IL-6** мерен со ELISA за време на ГДМ скинингот покажала сигнификантно повисоки вредности на IL-6 кај ГДМ споредени со контролната група (1.47 ± 0.72 vs. 0.90 ± 0.32 pg/mL). Нашата студија покажа средни вредности на овој инфламаторен параметар 2.77 ± 1.1 pg/ml кај ГДМ наспроти 2.16 ± 0.5 pg/ml кај контролната група што се покажа за статистички сигнификантно за $p=0.0016$.

Според нашата студија жените со гестациски дијабетес мелитус имаат значајно пониски вредности на **витамин Д** (16.91 ± 6.2 nmol/l) во споредба со контролната група (24.54 ± 11.7 nmol/l) па нашите резултати потврдија дека ГДМ е сигнификантно асоциран со намалени вредности на витамин Д ($p=0.0004$) со што се потврди истражувањето на Burris и соработници (103).

Мултиваријантна логистичка регресиона анализа како предиктивни фактори сигнификантно асоцирани со ГДМ ги потврди ВМІ ($p=0.017$), резистин ($p=0.034$) и витамин Д ($p=0.007$).

Споредба на резистин, IL-6 и витамин Д кај жените со ГДМ и ВМІ > 25 vs ГДМ и ВМІ < 25

Матерналната прекумерна тежина и обезитетот имаат растечка преваленца на светско ниво и претставуваат голем обстетрички проблем зголемувајќи го морталитетот и морбидитетот кај мајката и новороденото. Сакајќи да го утврдиме влијанието на индексот на телесна маса врз овие биохемиски параметри направивме споредба меѓу жените со ГДМ и ВМІ > 25 vs ГДМ и ВМІ < 25. Во нашата студија вредностите на резистин и IL-6 кај жените со ГДМ значајно зависеа од вредноста на индексот на телесна маса.

Кај бремените жени со ГДМ и прекумерна телесна тежина просечните вредности на **резистин** беа 3.15 ng/ml и сигнификантно повисоки од бремените жени со ГДМ и нормална телесна тежина кај кои просечните вредности се 1.94 ± 0.8 ng/ml ($p=0.0003$).

Жените со ГДМ и прекумерна телесна тежина имаа значајно повисоки средни вредности на **IL-6**, 2.58 pg/ml наспроти 2.19 pg/ml средна вредност кај жените со ГДМ и нормална телесна тежина ($p=0.0019$).

Вредностите на **витамин Д** беа несигнификантно повисоки кај испитаничките со ГДМ и $\text{BMI} > 25$ во споредба со жените со ГДМ и $\text{BMI} < 25$ (18.08 ± 6.4 vs $15.75 \pm 5.8 \text{ nmol/l}$, $p=0.24$).

Влијание на индексот на телесна маса на резистин, интерлеукин 6 и витамин Д кај жените без ГДМ ($\text{BMI} > 25$ vs $\text{BMI} < 25$)

Истата споредба ја направивме и кај жените без ГДМ па утврдивме дека индексот на телесна маса немаше значајно влијание на вредностите на резистин и **IL-6** а значајно кај витаминот **Д**. **Резистин** кај нормогликемичните жени имаше просечна вредност $2.09 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$ кај $\text{BMI} > 25$ наспроти $1.78 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ кај $\text{BMI} < 25$, $p=0.19$.

Интерлеукин 6 кај жените со негативен ОГТТ исто така имаше незначајно повисоки вредности во подгрупата со прекумерна телесна тежина споредено со подгрупата испитанички со нормална телесна тежина ($2.28 \pm 0.7 \text{ pg/ml}$ vs $2.04 \pm 0.1 \text{ pg/ml}$; $p=0.11$). Нашите резултати покажаа дека **витаминот Д** сигнификантно беше понизок кај нормогликемичните жени со $\text{BMI} > 25$, $21.19 \pm 8.5 \text{ nmol/ml}$ наспроти $28.23 \pm 13.7 \text{ nmol/ml}$ кај жените со $\text{BMI} < 25$, $p=0.049$. Тоа значи дека и нормогликемичните жени со прекумерна телесна тежина имаат ризик од витамин Д дефицит и со тоа се потврдија наодите од студијата на Burtis и соработници (119).

Споредба на резистин, интерлеукин 6 и витамин Д меѓу жените со ГДМ и $\text{BMI} > 25$ vs нормогликемични и $\text{BMI} > 25$

Споредба беше направена меѓу жените со прекумерна телесна тежина со и без ГДМ и се доби сигнификантно влијание на резистин и интерлеукин 6 а не на витамин Д. Нашата студија покажа дека жените со прекумерна телесна тежина и ГДМ имаа сигнификантно повисоки просечни вредности на **резистин** од $3.16 \pm 2.2 \text{ ng/ml}$ за разлика од жените со негативен ОГТТ и $\text{BMI} > 25$ чии просечни вредности на резистин беа $2.09 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$, $p=0.029$. Во нашата студија **интерлеукин 6** беше значајно повисок кај жените со ГДМ наспроти без ГДМ со $\text{BMI} > 25$ ($3.06 \pm 1.4 \text{ pg/ml}$ vs $2.28 \pm 0.7 \text{ pg/ml}$, $p=0.021$). **Витаминот Д** имаше просечна вредност $18.08 \pm 6.5 \text{ nmol/l}$ кај жените со ГДМ и $\text{BMI} > 25$ и беше несигнификантно понизок од жените со $\text{BMI} > 25$ без ГДМ кај кои просечно изнесуваше $21.19 \pm 8.5 \text{ nmol/l}$, $p=0.19$.

Резистин, интерлеукин 6 и витамин Д кај жени со $\text{BMI} < 25$, со и без ГДМ

Студијата на Pantam и соработници (120) покажала дека покачени циркулирачки нивоа на интерлеукин 6 во матернален серум се јавуваат кај ГДМ со или без обезитет. Просечната

вредност на **интерлеукин 6** кај жените со ГДМ и $\text{BMI} < 25$ беше $2.48 \pm 0.8 \text{ pg/ml}$ и сигнификантно повисока од вредноста кај жените без ГДМ со $\text{BMI} < 25$, $2.04 \pm 0.1 \text{ pg/ml}$, $p=0.016$ што потврдува дека и во отсуство на обезитет кај ГДМ има покачени серумски нивоа на интерлеукин 6. Нашата студија покажа дека жените со ГДМ и $\text{BMI} < 25$ имаа статистички сигнификантно повисок **резистин** ($3.14 \pm 1.8 \text{ ng/ml}$) споредено со жените без ГДМ со $\text{BMI} < 25$ ($1.77 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$), $p=0.003$. **Витаминот Д** беше значајно понизок кај групата со ГДМ и $\text{BMI} < 25$, $15.75 \pm 5.8 \text{ nmol/l}$ наспроти $28.23 \pm 13.7 \text{ nmol/l}$ во подгрупата негативни и $\text{BMI} < 25$, $p=0.00057$.

Резистин кај ГДМ и перинатален исход

Постојат малку студии кои прават споредба на матерналниот резистин и перинаталниот особено неонатален исход. Наша претпоставка е дека овој маркер на инсулинска резистенција може да се искористи во предвидување на некои параметри на перинаталниот исход.

Истражувањето на Wang и соработници сугерира дека резистинот игра важна улога во контрола на телесната тежина и може да се поврзе со фетална макросомија [84].

Резултатите од нашето истражување покажаа сигнификантна поврзаност на резистинот со перинаталниот исход анализиран преку **LGA** плод ($4.13 \pm 2.3 \text{ ng/ml}$ кај ГДМ и **LGA** vs $2.81 \pm 1.8 \text{ ng/ml}$ кај ГДМ без **LGA**, $p=0.049$).

Нашите резултати покажаа сигнификантно повисоки вредности на резистин кај жените со ГДМ и **полихидрамнион** наспроти ГДМ и без полихидрамнион ($3.98 \pm 2.4 \text{ ng/ml}$ vs $2.71 \pm 1.7 \text{ ng/ml}$, $p=0.041$).

Дебелината на постелката во 24 и 36 гестациска недела несигнификантно негативно, односно индиректно беше поврзана со резистин, односно со зголемување на вредноста на резистин, дијаметарот на постелката се намалува, и обратното.

Нашата студија покажа дека просечните вредности на резистин беа сигнификантно повисоки кај жените со ГДМ и хипогликемично новородено споредено со жените со ГДМ чии новородени не развиле **неонатална хипогликемија** ($4.11 \pm 2.6 \text{ ng/ml}$ vs $2.81 \pm 1.7 \text{ ng/ml}$, $p=0.049$).

Повисок резистин имаше кај жените со гестациски дијабетес мелитус и **SGA плод, предвремено породување, неонатален РДС и неонатална хипербилирубинемија** но без статистичка сигнификантност. За да се утврди значењето на овие наоди потребни се понатамошни студии кои би ги истражувале овие асоцијации.

Интерлеукин 6 кај ГДМ и поврзаност со перинатален исход

Врската меѓу инфламацијата и инсулинската резистенција привлече многу интерес во последната декада. Бројни епидемиолошки и експериментални студии ја поддржуваат оваа асоцијација (118). Студијата на Sorokin, Romero и соработници покажала дека покачени матернални серумски концентрации на интерлеукин 6 се сигнификантно асоцирани со предвременно породување, но не и со респираторен дистрес на новороденото (121).

Иако од нашата студија беа исклучени бремени жени со ГДМ кои имаа клинички и лабораториски параметри за амниоинфекциски синдром сепак жените со ГДМ кои **предвременно се породиле** имаа сигнификантно повисоки вредности на IL-6 од жените од оваа група кои се породиле во термин (3.65 ± 1.2 vs 2.54 ± 1.0 pg/ml; $p=0.02$).

Neta и соработниците докажале дека матерналните цитокини се имплицирани не само кај предвремените породувања туку и кај плодовите мали за гестациска старост (122).

Нашите резултати покажаа статистички сигнификантно повисок IL-6 во групата жени со ГДМ и **SGA** плод (3.4 ± 1.3 vs 2.41 ± 1.2 pg/ml; $p=0.04$) и ГДМ и новородени со **респираторен дистрес синдром** (3.52 ± 1.0 pg/ml vs 2.46 ± 1.1 pg/ml; $p=0.003$).

Потенцијална клиничка апликација на вакви и слични наоди бара понатамошни студии во овој правец.

Несигнификантно повисоки вредности на IL-6 се најдоа кај испитаничките со ГДМ и **полихидрамнион** (2.85 ± 1.1 vs 2.73 ± 1.2 pg/ml; $p=0.79$), **неонатална хипогликемија** (2.65 vs 3.13 pg/ml; $p=0.57$) и **неонатална хипербилирубинемия** (2.93 ± 1.6 pg/ml vs 2.71 ± 0.9 pg/ml; $p=0.93$).

Со зголемување на вредноста на интерлеукин 6 кај жените со ГДМ дијаметарот на постелката се намалува. Иако овој наод не беше со статистичка сигнификантност ние мислиме дека може да има клиничко значење.

Витамин Д кај ГДМ и перинатален исход

Ниски нивоа на витамин Д за време на бременост се смета дека се потенцијален фактор кој придонесува за неповолен матернален и неонатален исход вклучувајќи ГДМ, SGA, предвремено породување и породување со царски рез (120).

Послабиот фетален раст е сериозен фактор кој придонесува за перинатален и детски морбидитет. Матерналниот витамин Д статус го афектира феталниот раст заради улогата во плацентарниот развој. Повисок матернален витамин Д внес е асоциран со поголема родилна тежина но студиите на оваа проблематика се делумно неконзистентни.

Нашите резултати потврдија дека мајките кои носеа SGA плод имаа значајно понизок витамин Д во споредба со останатите (17.08 ± 4.9 vs 21.22 ± 8.7 nmol/l, $p=0.049$) со што се потврди тврдењето на Heather Burris и соработници (124).

Нашите резултати потврдија и сигнификантно пониски вредности на витамин Д кај испитаничките со гестациски дијабет и полихидрамнион споредено со испитаничките со гестациски дијабет без наод на полихидрамнион (15.59 ± 5.6 vs 19.67 ± 6.6 nmol/l, $p=0.048$).

Направивме споредба на нивото на витамин Д и ултразвучната дебелина на постелката и добивме наод дека со зголемување на вредноста на витамин Д дебелината на постелката се намалува и обратно но статистички оваа корелација не беше потврдена како сигнификантна.

Студијата на Merewood и Scholl покажала асоцијација меѓу витамин Д дефецит и породување со царски рез (122,123). Спротивно на тоа студијата на Savidou и соработници покажала дека нема разлика во матерналните серумски нивоа на витамин Д меѓу жените кои се породиле спонтано или со царски рез (124). Кај бремените жени со ГДМ во нашата студија немаше асоцијација на витамин Д дефецит со начин на породување. Средна вредност на витамин Д беше 16.96 ± 6.2 [10.5-29 nmol/l] кај спонтано породените наспроти 16.89 ± 6.3 nmol/l [10.5-31.8 nmol/l] кај породените со царски рез; $p=0.97$.

Предвременото породување на испитаничките со ГДМ од нашата студија сигнификантно беше поврзано со вредноста на витамин Д. Жените со ГДМ кај кои настапи предвремено породување имаа просечни вредности на витамин Д од 16.72 ± 6.5 наспроти 18.83 ± 4.6 nmol/l ($p=0.047$) кај испитаничките кои се породиле во термин. Со тоа се потврди наодот на Perez и соработници (123).

Направивме анализа на поврзаност меѓу мајчиниот витамин Д и некои параметри на неонатален исход. Нашите резултати покажаа статистички сигнификантна разлика во вредноста на витамин Д меѓу испитаничките кои родија новородено кое разви хипогликемија наспроти оние со нормогликемично новородено (15.91 ± 5.3 nmol/l vs 20.95 ± 7.9 nmol/l; $p=0.036$).

Жените со гестациски дијабетес мелитус кои родија новородено со Апгар скор во 1-ва минута понизок од 7 (14.36 ± 2.3 vs 17.28 ± 6.5 ; $p=0.33$) и кои родија новородено со РДС (16.72 ± 6.6 vs 17.37 ± 5.2 nmol/l; $p=0.32$) имаа несигнификантно понизок витамин Д.

Резистин кај нормогликемичните жени и перинатален исход

Повисок резистин беше детектиран кај мајките со LGA плод (2.08 ng/ml ± 1.1 vs 1.93 ± 0.8 ng/ml, $p=0.76$), породување со царски рез (1.99 ± 0.8 vs 1.89 ± 0.8 ng/ml, $p=0.67$), респираторен дистрес синдром на новороденото (2.05 ± 1.1 ng/ml vs 1.93 ± 0.8 ng/ml, $p=0.78$) и неонатална хипогликемија (2.18 ± 1.4 vs 1.92 ± 0.7 ng/ml, $p=0.53$). Статистичка сигнификантност меѓу параметрите на перинаталниот исход и матерналниот серумски резистин не беше потврдена.

Интерлеукин 6 кај жените со негативен ОГТТ и перинатален исход

Жените со негативен ОГТТ породени со царски рез имаа повисока средна вредност на интерлеукин 6 во споредба со спонтано породените жени (2.31 ± 0.7 vs 2.05 ± 0.1 , $p=0.13$).

Корелацијата меѓу IL-6 и дебелината на постелката во 24 гестациска недела кај испитаничките од КГ беше сигнификантно позитивна, што значи дека дијаметарот на постелката во 24 гестациска недела се зголемуваше со зголемување на вредноста на IL-6 и обратно, $p=0.0026$. Понатамошни студии во овој правец се неопходни за да се утврди значењето на ваквите наоди.

Витамин Д и перинатален исход кај жените со негативен ОГТТ

Жените со негативен ОГТТ кои се породиле со царски рез имаа несигнификантно понизок витамин Д, 22.29 nmol/l наспроти 26.4 nmol/l кај спонтано породените жени, $p=0.26$.

Поголем дијаметар на постелка во 36 гестациска недела беше поврзан со повисоки вредности на витамин Д.

ОГРАНИЧУВАЊА НА СТУДИЈАТА И ИМПЛИКАЦИИ ЗА ИДНИ ИСТРАЖУВАЊА

Ограничување на студијата е бројот на испитаници. Студии кои во иднина ќе опфаќаат поголем број испитаници ќе понудат и повеќе заклучоци а анализа на овие и слични биохемиски параметри во трите триместри од бременост и постпартално ќе дадат повеќе информации за патофизиологијата на ГДМ и врската со перинаталниот исход. Комбинирањето на биохемиски, ултразвучни и клинички параметри кај гестацискиот дијабетес мелитус би обезбедиле антенатален ризик профил за предвидување на перинаталниот исход.

ЗАКЛУЧОЦИ

1. Меѓу испитаничките со ГДМ и нормогликемичните жени постоеше значајна разлика во однос на индексот на телесна маса, суплементација со витамински препарат и фамилијарна историја за дијабетес мелитус.
2. Ултразвучните параметри: полихидрамнион, LGA и поголем дијаметар на постелка статистички значајно почесто се јавија кај ГДМ.
3. Сигнификантно почесто се јавија хипертензивни нарушувања во бременост, предвремено породување и породување со царски рез кај жените со ГДМ наспроти жените со негативен ОГТТ.
4. Неонаталниот респираторен дистрес, неонаталната хипогликемија, рН од папочна врвца < 7.25 , понизок Апгар скор во 1 минута и лекување во единица за интензивна нега значајно почесто се јавија кај новородени од мајки со ГДМ.
5. Просечната вредност на резистин е значајно повисока кај ГДМ наспроти нормогликемичните жени (3.15 ± 2.02 ng/ml наспроти 1.94 ± 0.8 ng/ml, $p = 0.00021$).
6. Интерлеукин-6 имаше статистички значајно повисоки вредности кај испитаничките со ГДМ споредено со испитаничките со негативен ОГТТ (2.77 ± 1.1 pg/ml vs 2.16 ± 0.5 pg/ml, $p = 0.0016$).
7. Значајно пониски вредности на витамин Д (16.91 ± 6.2 nmol/l) беа докажани кај жените со гестациски дијабетес мелитус во споредба со контролната група (24.54 ± 11.7 nmol/l, $p = 0.0004$).
8. Дефект на витамин Д имаа дури 82.5 % жени со ГДМ, а 54.76 % од жените со негативен ОГТТ.
9. Мултиваријантната логистичка регресиона анализа покажа дека предиктивни фактори сигнификантно асоцирани со ГДМ се ВМІ ($p = 0.017$), резистин ($p = 0.034$) и витамин Д ($p = 0.007$).
10. Кај бремените жени со ГДМ и ВМІ > 25 просечните вредности на резистин и интерлеукин 6 се сигнификантно повисоки во споредба со жените со ГДМ и ВМІ < 25 .
11. Кај жените со негативен ОГТТ витаминот Д е сигнификантно понизок кај жените со ВМІ > 25 наспроти жените со ВМІ < 25 .
12. Жените со ГДМ и ВМІ > 25 vs нормогликемични и ВМІ > 25 имаат значајно повисок резистин и повисок интерлеукин 6.

13. Жените со ГДМ и нормална телесна тежина имаат значајно повисок резистин, повисок интерлеукин 6 и понизок витамин Д во однос на жените со нормална тежина без ГДМ.
14. Резистинот е сигнификантно повисок кај жените со ГДМ кај кои ултразвучно беше детектиран LGA и полихидрамнион.
15. Просечните вредности на резистин се значајно повисоки кај жените со ГДМ кои родиле новородено кое развило хипогликемија споредено со жените со ГДМ чии новородени не развиле неонатална хипогликемија.
16. Сигнификантно повисоки вредности на IL-6 се детектираа кај жените со ГДМ кои се породиле предвремено.
17. Статистички сигнификантно повисок интерлеукин 6 имаа жените со ГДМ и SGA плод и жените со ГДМ и новородено со респираторен дистрес во споредба со останатите.
18. Витаминот Д е статистички сигнификантно понизок кај испитаничките со ГДМ чии новородени имале хипогликемија.
19. Сигнификантно понизок витамин Д имаа жените со ГДМ кај кои ултразвучно беа детектирани полихидрамнион и SGA плод и предвремено породување.
20. Со зголемување на вредноста на интерлеукин 6 сигнификантно се зголемуваше дијаметарот на постелката кај нормогликемичните жени.

КЛИНИЧКА ПРЕСПЕКТИВА НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОД ДИСЕРТАЦИЈАТА

Според резултатите од дисертацијата во нашата популација е потврдена асоцијација на ГДМ и покачен резистин, покачен интерлеукин 6 и низок витамин Д. Со оглед на овие сознанија би било од важност да се даде предлог до стручните асоцијации доколку е можно овие анализи да се работат кај бремените жени со висок ризик за гестациски дијабетес мелитус а особено кај жените со прекумерна телесна тежина.

Кај групата бремени жени кај кои ќе се потврди витамин Д дефицит ќе се суплементираат со витамин Д а дозата ќе зависи од потребите на организмот и индивидуалниот ризик. Кај бремените жени со ризик за ГДМ, особено кај обезни и при нарушени нивоа на резистин, IL-6 и витамин Д со време би се предложиле мерки како хигиенодиететски режим и физичка активност. Со тоа би се овозможила евентуална предикција и по можност превенција на ГДМ односно доколку се јави гестациски дијабетес мелитус истиот би бил во полесна форма.

Референци

1. Gestational Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. Diabetes Care January 2003 vol. 26 no. suppl 1 s103-s105
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20:1183–1197, 1997
3. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. JAMA. 1997;278:1078–1083.
4. Bennetwitz HG. De diabete mellito, graviditatis symtomate, 1824. In Hadden DR, The first recorded case of diabetic pregnancy. Diabetologia 1989; 32: 625
5. O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964; 13: 278-285
6. Freinkel N. Of Pregnancy and Progeny – Banting Lecture 1980. Diabetes 1980; 29: 1023-1089.
7. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1982; 144: 763-773.
8. Metzger BE, Coustan DR: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: The Organizing Committee. Diabetes Care 21 (Suppl. 2):B161–B167, 1998

9. World Health Organisation. Technical Report Series (1965); 310: 12. WHO, Geneva.
10. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJN, Persson B, Rodgers MS, Sacks DA. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes N Eng J Med 2008; 358; 1991-2002.
11. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care 2010; 33: 676-682.
12. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH: Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 269:609–615, 1993
13. Ferrara A, Heddersson MM, Quesenberry CP, Selby JV: Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 25:1625–1630, 2002
14. Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. A public health perspective *Diabetes Care* 2007 Jul; 30(Supplement 2): S141-S146. <https://doi.org/10.2337/dc07-s206>
15. Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 25:1862–1868, 2002
16. Ferrara A, Kahn HS, Quesenberry C, Riley C, Heddersson MM: An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California, 1991–2000. *Obstet Gynecol* 103:526–533, 2004
17. Risto Kaaja and Tapani Rönnemaa. Gestational Diabetes: Pathogenesis and Consequences to Mother and Offspring. *Rev Diabet Stud.* 2008 Winter; 5(4): 194–202.
18. Fukami T, Goto M, Matsuoka S, Nishijima-Sorano S, Thyama A, Yamamoto H, Nakamura S, Matsuoka R, Tsujioka H, Eguchi F. The relation between causes and onset time of polyhydramnios. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2017;44(1):113-115.
19. Gudena Samyukta, N.Uma, S.Rani. Polyhydramnios- Ultrasonographically Detected Incidence and Neonatal Outcome. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* e-ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 16, Issue 1 Ver. VII (January. 2017), PP 16-22.
20. M. Gauster, G. Desoye, M. Tötsch, U. Hiden. The Placenta and Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* (2012) 12:16–23 DOI 10.1007/s11892-011-0244-5
21. Ichiro Miwa, Masakatsu Sase, Mayumi Torii, Hiromi Sanai, Yasuhiko Nakamura, and Kazuyuki Ueda. A thick placenta: a predictor of adverse pregnancy outcomes. *Springerplus.* 2014; 3: 353.
22. Grannum PAT, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133:915–922

23. Jauniaux E, Ramsay B, Campbell S. Ultrasonographic investigation of placental morphologic characteristics and size during the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:130–137.
24. Elchalal U, Ezra Y, Levi Y, Bar-Oz B, Yanai N, Intrator O, Nadjari M. Sonographically thick placenta: a marker for increased perinatal risk—a prospective cross-sectional study. *Placenta.* 2000;21:268–272.
25. Raio L, Ghezzi F, Cromi A, Nelle M, Durig P, Schneider H. The thick heterogeneous (jellylike) placenta: a strong predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2004;24:182–188.
26. Köck K, Köck F, Klein K, Bancher-Todesca D, Helmer H. Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Sep;23(9):1004-8.
27. Beigelman A, Wiznitzer A, Shoham-Vardi I, Vardi H, Holtcberg G, Mazor M. Premature delivery in diabetes: etiology and risk factors. *Harefuah.* 2000 Jun 1;138(11):919-23.
28. T. IZZO, G. LO DICO, and P. RICHIUSA. Pregnancy, gestational diabetes, thyroid function: our experience. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia CIC Edizioni Internazionali* 2013 May - June; 35(3): 466–470.
29. Velkoska Nakova V, Krstevska B, Dimitrovski Ch, Simeonova S, Hadzi-Lega M, Serafimoski V. Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in pregnant women with gestational diabetes and diabetes type 1. *Prilozi.* 2010;31(2):51-9.
30. Vaishali M Paunikare. Neonatal Complications of Gestational Diabetes Mellitus. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS) ISSN 2320-6691* 2015; 3(8D):2985-2988
31. Jones, C. W. (2001). "Gestational diabetes and its impact on the neonate". *Neonatal network : NN.* 20 (6): 17–23.
32. KC K. Shakya S. Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab* 2015;66(suppl 2):14-20
33. Simeonova-Krstevska S, Krstevska B, Velkoska-Nakova V, Hadji Lega M, Samardjiski I, Serafimoski V, Livrinova V, Todorovska I, Sima A. Effect of lipid parameters on foetal growth in gestational diabetes mellitus pregnancies. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2014;35(2):131-6
34. Krstevska B, Velkoska Nakova V, Simeonova Krstevska S, Jovanovska Misheva S. Maternal 75-g OGTT glucose levels as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab.* 2016 Feb;60(1):36-41
35. Martinez-Frias, M. L.; Frias, J. P.; Bermejo, E.; Rodriguez-Pinilla, E.; Prieto, L.; Frias, J. L. (2005). "Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes". *Diabetic Medicine.* 22 (6): 775–

781.

36. Correa, A.; Gilboa, S. M.; Besser, L. M.; Botto, L. D.; Moore, C. A.; Hobbs, C. A.; Cleves, M. A.; Riehle-Colarusso, T. J.; Waller, D. K.; Reece, E. A. "Diabetes mellitus and birth defects". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008 (3): 237.2
37. Savona-Ventura, C.; Gatt, M. "Embryonal risks in gestational diabetes mellitus". *Early human development* 2004. 79 (1): 59–63
38. Girz BA, Divon MY, Merkatz IR. 37. Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol*. 1992 Sep;12(3):229-33.
39. Donald J. Dudley. Diabetic-Associated Stillbirth: Incidence, Pathophysiology, and Prevention. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, Volume 34, Issue 2, June 2007, Pages 293-307
40. Ross, G. et al "Gestational diabetes". *Australian family physician*. 35 (6): 392–396. (2006).
41. David J. Pettitt. The 75-g Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes Care*. July 2001 vol. 24 no. 7 1129
42. Moses RG, Moses M, Russell KG, Schier GM. The 75-g glucose tolerance test in pregnancy: a reference range determined on a low-risk population and related to selected pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 1998 Nov;21(11):1807-11.
43. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. *Diabetes Care*. 2010 Mar;33(3):676-82.
44. Naylor, C. D.; Sermer, M.; Chen, E.; Farine, D. "Selective Screening for Gestational Diabetes Mellitus". *New England Journal of Medicine* 1997. 337 (22): 1591–1596.
45. Gerard H.A. Visser, Harold W. de Valk, Is the evidence strong enough to change the diagnostic criteria for gestational diabetes now? *AJOG*. April 2013 Volume 208, Issue 4, Pages 260–264.
46. M van Leeuwen, BC Opmeer, EJK Zweers, E van Ballegooie, HG ter Brugge . HW de Valk. GHA Visser, Estimating the risk of gestational diabetes mellitus: a clinical prediction model based on patient characteristics and medical history. *BJOG*. Volume 117, Issue 1, January 2010, Pages 69-75 *Indian J Community Med*. 2011 Apr-Jun; 36(2): 120–123. *Pregnancy Outcome of Women With Gestational Diabetes in a Tertiary Level Hospital of North India*. Pikee Saxena, Swati Tyagi, Anupam Prakash, Aruna Nigam, and Shubha Sagar Trivedi
47. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, Scanlon P, Foley M, Stronge J, O'Meara NM, Firth RG. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med*. 2000;17(1):26–32.
48. Argyro Syngelaki. Gerard H.A. Visser. Konstantinos Krithinakis. Alan Wright. Kypros H. Nicolaides. First trimester screening for gestational diabetes mellitus by maternal factors and markers of inflammation *Metabolism*. March 2016 Volume 65, Issue 3, Pages 131–137

49. Martis, R; Brown, J; Alsweiler, J; Crowther, CA (2016). "Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus". *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4: CD011624.
50. Kestila KK, Ekblad UU, Rönnemaa T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77:174–179.
51. Langer O, Hod M. Management of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1996;23(1):137–159.
52. Langer, O.Rodriguez, D. A.; Xenakis, E. M.; McFarland, M. B.; Berkus, M. D.; Arrendondo, F. "Intensified versus conventional management of gestational diabetes". *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.1994. 170 (4): 1036–1046
53. Simmons DS, Walters BN, Wein P, Cheung NW Australasian Diabetes in Pregnancy Society. Guidelines for the management of gestational diabetes mellitus revisited. *Med J Aust*. 2002;176(7):352.
54. Mottola, M. F. (2007). "The role of exercise in the prevention and treatment of gestational diabetes mellitus". *Current Sports Medicine Reports*. 6 (6): 381–386
55. Singh C, Jovanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(2):275–291.
56. Yogev Y, Hod M. Use of new technologies for monitoring and treating diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(2):241–253.
57. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Eng J Med*. 2005;352(24):2477–2486.
58. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;113:193–205.
59. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 2000;343:1134–1138.
60. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP Mig Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Eng J Med*. 2008;358(19):2003–2015.
61. Butalia, S; Gutierrez, L; Lodha, A; Aitken, E; Zakariasen, A; Donovan, L. "Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis." *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. January 2017. 34 (1): 27–36.

62. Visser GH, de Valk HW. Management of diabetes in pregnancy: antenatal follow-up and decisions concerning timing and mode of delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Feb;29(2):237-43.
63. Roberto Romero, Offer Erez, Maik Hüttemann, Eli Maymon, Bogdan Panaitescu, Agustin Conde-Agudelo, Percy Pacora, Bo Hyun Yoon, Lawrence I. Grossman. Metformin, the aspirin of the 21st century: its role in gestational diabetes mellitus, prevention of preeclampsia and cancer, and the promotion of longevity. *AJOG*. September 2017 Volume 217, Issue 3, Pages 282–302
64. Simeonova-Krstevska S, Bogoev M, Bogoeva K, Zisovska E, Samardziski I, Velkoska-Nakova V, Livrinova V, Todorovska I, Sima A, Blazevska-Siljanoska V. Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus Treated with Diet, Metformin or Insulin. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 May 13;6(5):803-807.
65. Ahmed Mohamed Maged, Ghada Abdel Fattah Moety, Walaa Ahmed Mostafa & Dalia Ahmed Hamed. Comparative study between different biomarkers for early prediction of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Volume 27, Issue 11, 2014.
66. Sally K. Abell, Barbora De Courten, Jacqueline A. Boyle and Helena J. Teede, Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci*. 2015, 16, 13442-13473.
67. Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring *BJOG*. 2006 Oct;113(10):1126-33. Epub 2006 Jul
68. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, et al. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30:2070–2076.
69. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Sep;191(3):964-8.
70. L M Nicholas. J L Morrison, L Rattanatrak, S Zhang, S E Ozanne, I C McMillen. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *International Journal of Obesity*. 2016, volume 40, pages 229–238.
71. Mathias Fasshauer, Matthias Blüher, Michael Stumvoll. Adipokines in gestational diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, Volume 2, Issue 6, Pages 488 - 499, June 2014
72. Claire M. Steppan. Shannon T. Bailey. Savitha Bhat. Elizabeth J. Brown. The hormone resistin links obesity to diabetes. 2001. *Nature* 409, 307–312.
73. Claire M. Steppan. Mitchell A. Lazar. The current biology of resistin. *Journal of internal medicine*. Volume 255, Issue 4. 2004. Pages 439–447.
74. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal

muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *Journal of Endocrinology* 2005;186:457–465.

75. Jyh Kae Nien. Shali Mazaki-Tovi. Roberto Romero. Juan Pedro Kusanovic. RESISTIN: A HORMONE WHICH INDUCES INSULIN RESISTANCE IS INCREASED IN NORMAL PREGNANCY. *J Perinat Med.* 2007 ; 35(6): 513–521.

76. Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A, Gorska M. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2009 Apr;25(4):258-63.

77. Nanda S, Poon LC, Muhaisen M, Acosta IC, Nicolaides KH. Maternal serum resistin at 11 to 13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies. *Metabolism.* 2012 May;61(5):699-705.

78. Chen D, Fang Q, Chai Y, Wang H, Huang H, Dong M. Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. *Clinical Endocrinology* 2007;67:208–211

79. Ana Megia, Joan Vendrell, Cristina Gutierrez, Modest Sabaté, Montse Broch, José-Manuel Fernández-Real and Inmaculada Simón. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *Eur J Endocrinol* 158:173-178, 2008.

80. Thalita Frutuoso Lobo, Maria Regina Torloni, Barbara Yasmin. Gueuvoghlian-Silva. Rosiane Mattar. Silvia Dahe. Resistin concentration and gestational diabetes: a systematic review of the literature. *Journal of reproductive immunology.* March 2013. Vol97, Issue1, Pages 120-127.

81. Ahmet Karatas et al. Relationship of maternal serum resistin and visfatin levels with gestational diabetes mellitus. ISSN: 0951-3590. 1473-0766. *Gynecol Endocrinol*, 1–4. 2014

82. Amir Aviram, Galia Gat-Yablonski, Biana Shtai, Eran Ashwal, Liran Hirsch, Yariv Yoge. The role of resistin, adiponectin and osteocalcin in predicting the severity of gestational diabetes mellitus. *AJOG.* January 2017, Volume 216, Issue 1, Supplement, Page S338

83. Siddiqui K, George TP, Nawaz SS, Shehata N, El-Sayed AA, Khanam L. Serum adipokines (adiponectin and resistin) correlation in developing gestational diabetes mellitus: pilot study. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jun;34(6):502-506.

84. Jing Wang, Shu-He Wang, Li-Xin Shang, Ye Yuan. Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical and maternal serum with fetal macrosomia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 36(3):533-7 · June 2010

85. Nikolaos Vitoratos, Aikaterini Deliveliotou, Alexandra Dimitrakaki, Dimitrios Hassiakos, Constantinos Panoulis. Maternal serum resistin concentrations in gestational diabetes mellitus and normal pregnancies. *The Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, 2010

86. Caio Perez Gomes, Maria Regina Torloni, B. Cytokine Levels in Gestational Diabetes Mellitus: a Systematic Review of the Literature. *American Journal of Reproductive Immunology.* 69. (2013) 545–557

87. Jelmer R. Prins, Nardhy Gomez-Lopez, Sarah A. Robertson. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. *Journal of Reproductive Immunology*. Volume 95, Issues 1–2, September 2012, Pages 1-14
88. Greig PC, Murtha AP, Jimmerson CJ, Herbert WN, Roitman-Johnson B, Allen J. Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1997 Sep;90(3):465-9.
89. Yu F, Xue YM, Li CZ, Shen J, Gao F, Yu YH, Fu XJ. Association of serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels with insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2007 Jun;27(6):799-801
90. Morisset AS, Dubé MC, Côté JA, Robitaille J, Weisnagel SJ, Tchernof A. Circulating interleukin-6 concentrations during and after gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 May
91. Molly Houser, Methodius Tuuli, Jennifer McNamara, George Macones, PlumX Metrics. Is elevated interleukin-6 associated with development of gestational diabetes? *AJOG*. January 2011 Volume 204, Issue 1, Supplement, Page S115
92. Nergiz S, Altınkaya ÖS, Küçük M, Yüksel H, Sezer SD, Kurt Ömürlü İ, Odabaşı AR. Circulating galanin and IL-6 concentrations in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Mar;30(3):236-40.
93. Hassiakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, Lambrinoudaki I, Kappou D, Lavranos D, Akalestos A, Aravantinos L, Pervanidou P, Chrousos G. Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model. *Horm Metab Res*. 2016 Jan;48(1):35-41.
94. Jie Zhang, Haiyi Chi, Huiying Xiao, Xiaoyan Tian, Yilin Wang, Xia Yun, Yancheng Xu. Interleukin 6 (IL-6) and Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), Inflammation and Metabolism in Gestational Diabetes Mellitus in Inner Mongolia. *Med Sci Monit* 2017 Aug 28;23:4149-4157
95. Pantham P, Aye IL, Powell TL. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2015 Jul;36(7):709-15. doi: 10.1016
96. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–281.
97. Joergensen JS, Lamont RF, Torloni MR. Vitamin D and gestational diabetes: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 Jul;17(4):360-7
98. Geum Joon Cho, Soon-Cheol Hong, Min-Jeong Oh, Hai-Joong Kim, Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta. *AJOG*. December 2013 Volume 209, Issue 6, Pages 560.e1–560.e8
99. Juan Wen, Congli Kang, Jiaan Wang, Xianwei Cui, Qin Hong, Xingyun Wang, Lijun Zhu, Pengfei Xu, Ziyi Fu, Lianghui You, Xing Wang, Chenbo Ji & Xirong Guo. Association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in second and third trimester with risk of

macrosomia. Scientificreportsvolume 8,article number: 6169(2018) doi:10.1038/s41598-018-24534-5

100. Clifton-Bligh, R.J. McElduff, P, and McElduff, A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25: 678–684

101. Christina K.H. Yu, Rebecca Ertl, Robert Samaha, Ranjit Akolekar, Kypros H. Nicolaides. Normal Range of Maternal Serum Vitamin D at 11–13 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther* 2011;30:94–99 DOI: 10.1159/000324340

102. Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study. *Br J Nutr.* 2009;102:876–881

103. Cuilin Zhang, Chunfang Qiu, Frank B. Hu, Robert M. David, Rob M. van Dam, Alexander Bralley, andMichelle A. Williams.Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2008;3(11):e3753. doi: 10.1371/journal.pone.0003753. Epub 2008 Nov 18

104. Heather H.Burris, Sheryl L.Rifas-Shiman, KenKleinman, Augusto A.Litonjua,Susanna Y.Huh,Janet W.Rich-EdwardsScD. Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* Volume 207, Issue 3, September 2012, Pages 182.e1-182.e8

105. Burris HH, Camargo CA Jr. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2014 Jan

106. Maghbooli, Z., Hossein-Nezhad, A., Karimi, F., Shafaei, A.R., and Larijani, B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008; 24: 27–32

107. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion, No. 495: Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011; 118: 197–198

108. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Vitamin D in Pregnancy Scientific Impact Paper No. 43 June 2014

109. Zatollah Asemi. Maryam Karamali. Ahmad Esmailzadeh. Effects of calcium–vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*, September 2014, Volume 57, Issue 9, pp 1798–1806

110. Heather H. Burris, Carlos A. Camargo Jr . Time for large randomised trials of vitamin D for women with gestational diabetes mellitus to improve perinatal health outcomes. *Diabetologia* (2014) 57:1746–1748 DOI 10.1007/s00125-014-3314-9

111. Institute of Medicine and National Research Council. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington, DC: National Academies Press; 2009

- 112.** Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Feb 1;151(3):333-7.
- 113.** Malak M. Al-Hakeem. PREGNANCY OUTCOME OF GESTATIONAL DIABETIC MOTHERS: EXPERIENCE IN A TERTIARY CENTER. *J Family Community Med.* 2006 May-Aug; 13(2): 55–59.
- 114.** A Stanescu and SM Stoicescu. Neonatal hypoglycemia screening in newborns from diabetic mothers - Arguments and controversies. *J Med Life.* 2014; 7(Spec Iss 3): 51–52.
- 115.** Aalipour S, Hantoushzadeh S, Shariat M, Sahraian S, Sheikh M. et al. Umbilical Cord Blood Acidosis in Term Pregnancies With Gestational Diabetes Mellitus and Its Relations to Maternal Factors and Neonatal Outcomes, *IRC Med J.*
- 116.** Amanda L. daSilva ,Augusto R. doAmaral, Daniela S. deOliveira, LisianeMartins, Mariana R. eSilva, Jean CarlSilva. Neonatal outcomes according to different therapies for gestational diabetes mellitus. *Jornal de Pediatria.* Volume 93, Issue 1, January–February 2017, Pages 87-93
- 117.** Anna Palatnik, Lisa Mele, Mark B. Landon, Uma M. Reddy, Susan M. Ramin, Marshall W. Carpenter, Ronald J. Wapner, Michael W. Varner, Dwight J. Rouse, John M. Thorp, Anthony Sciscione, Patrick Catalano, George R. Saade, Steve N. Caritis, Yoram Sorokin. Timing of treatment initiation for mild gestational diabetes and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct; 213(4): 560.e1–560.e8.
- 118.** Natassia Rodrigo and Sarah J. Glastras. The Emerging Role of Biomarkers in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Medicine Review.* April 2018
- 119.** Heather H. Burris, Ann Thomas, Chloe A. Zera and Thomas F. McElrath. Prenatal Vitamin Use and Vitamin D Status during Pregnancy, Differences by Race and Overweight Status. *J Perinatol.* 2015 Apr; 35(4): 241–245.
- 120.** Priyadarshini Pantham, Irving L. M. H Aye, and Theresa L. Powell. Inflammation in Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus. *Placenta.* 2015 Jul; 36(7): 709–715.
- 121.** Yoram Sorokin, Roberto Romero, Lisa Mele, Ronald Wapner. Maternal Serum Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Matrix Metalloproteinase-9 Concentrations as Risk Factors for Preterm Birth < 32 Weeks and Adverse Neonatal Outcomes. *American Journal of Perinatology* 27(8):631-40 · March 2010
- 122.** Gila I. Neta, Ondine S. von Ehrenstein, Lynn R. Goldman, Kirsten Lum, Rajeshwari Sundaram, William Andrews, and Jun Zhang. Serum Cytokine Levels and Risks of Small-for-Gestational-Age and Preterm Birth. *Am J Epidemiol.* 2010 Apr 15; 171(8): 859–867.
- 123.** Perez-Ferre N, Torrejon MJ, Fuentes M. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pract.* 2012 Sep-Oct;18(5):676-84.

- 124.** Heather H Burris, Sheryl L. Rifas-Shiman, Augusto A. Litonjua, Susanna Y. Huh, Janet W. Rich-Edwards, and Matthew W. Gillman. Plasma 25-Hydroxyvitamin D During Pregnancy & Small-for-Gestational Age in Black and White Infants. *Ann Epidemiol.* 2012 Aug; 22(8): 581–586.
- 125.** Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):940-5.
- 126.** Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients.* 2012 Apr;4(4):319-30.
- 127.** Savvidou MD, Makgoba M, Castro PT, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery. *Br J Nutr.* 2012 Dec 14;108(11):1972-5
- 128.** Carrie J. Nobles, Glenn Markenson, and Lisa Chasan-Taber. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study. *Br J Nutr.* 2015 Dec 28; 114(12): 2116–2128.
- 129.** Institute of Medicine and National Research Council. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines.* Washington, DC: National Academies Press; 2009