



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ Скопје

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

**Улогата на предиктивните и дијагностичките биомаркери
адипонектин , лептин, бетатрофин и висфатин за дијагноза на
гестациски дијабетес**

-Докторска дисертација-

Кандидат: Асс.д-р Билјана Тодорова

Ментор: Проф.д-р Татјана Миленковиќ

***Универзитетска клиника за Ендокринологија, дијабетес и метаболни
нарушувања***

Скопје, 2025

Докторанд:

БИЛЈАНА ТОДОРОВА

Тема:

УЛОГАТА НА ПРЕДИКТИВНИТЕ И ДИЈАГНОСТИЧКИТЕ БИОМАРКЕРИ
АДИПОНЕКТИН, ЛЕПТИН, БЕТАТРОФИН И ВИСФАТИН ЗА ДИЈАГНОЗА НА
ГЕСТАЦИСКИ ДИЈАБЕТЕС

Ментор:

Проф.Д-р Татјана Миленковиќ

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје

Комисија за одбрана:

Проф.д-р

Медицински факултет, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

Датум на одбрана:

Благодарност :

Посебна благодарност би сакала да изразам до мојот ментор Проф. д-р Татјана Миленковиќ, за целосната потпора ,поддршка и за сите совети што ми ги даваше во текот на изработката на овој докторски труд.

Проф.д-р Катерина Тошеска Трајковска за несебичната помош при изработката на биохемиските анализи без кои не би можел да се заврши овој труд и за сите добронамерни совети во целокупниот процес.

Нашиот биолог М-р Борка Коцевска, сите медицински сестри особено сестра Елизабета Вучиц, на сите болничари кои технички ми помогнаа во реализацијата на овој труд.

Огромна благодарност до сите колеги од Клиниката за Ендокринологија за континуираната поддршка и позитивна енергија.

Особена благодарност би сакала да изразам до моето семејство, ќерката Јана, синот Симон, сопругот Александар и до мојот брат Оливер кои континуирано ми беа целосна поддршка. Им благодарам за целото внимание и разбирање и што беа мојот мотив да го завршам овој труд.

И на крај овој докторски труд го посветувам на моите родители на кои им ги должам сите мои успеси, но за жал не го дочекаа крајот на ова дело.

Апстракт

Вовед. Гестацискиот дијабетес мелитус (ГДМ) е дефиниран како гликозна интолеранција првично дијагностицирана за време на бременоста, што доведува до зголемени ризици кај мајката и фетусот. Според Меѓународната федерација за дијабетес, ГДМ зафаќа приближно 14% од бременостите ширум светот. Дијагностичките критериуми за ГДМ беа стандардизирани од Меѓународната асоцијација на студиски групи за дијабетес и бременост (IADPSG) во 2010 година, препорачувајќи 75-gg орален гликоза толеранс тест за универзален скрининг. ГДМ обично е резултат на дисфункција на бета-клетките на панкреасот и инсулинска резистенција, под влијание на повеќе фактори на ризик.

Цел. Оваа студија имаше за цел да ја процени дијагностичката и предиктивната вредност на адипокините - адипонектин, лептин, бетатрофин и висфатин - за ГДМ и да ја испита нивната корелација со индексот на телесна маса (ИТМ) во различни категории на тежина.

Материјал и методи. Во проспективна, неинтервенциска студија, беа следени 100 бремени жени на возраст од 18 до 46 години. По загубите поради спонтан абортус, предвремено породување или повлекување од студијата, останаа 78 учеснички: 19 со ГДМ и 59 како контролни. Биомаркерите беа мерени во примероци од венска крв заедно со стандардни метаболички параметри.

Резултати. Пациентите со ГДМ имале значително поголема телесна тежина и БМИ од првиот триместар па натаму. Тие исто така покажале повисоки нивоа на триглицериди и понизок HDL холестерол. Инсулинската резистенција (НОМА-IR) и нивоата на серумска гликоза биле покачени кај пациенти со ГДМ, особено во третиот триместар.

Анализата на адипокини не покажала значајна разлика во нивоата на адипонектин помеѓу групите. Нивоата на лептин биле повисоки кај пациенти со ГДМ во текот на третиот триместар ($p = 0,0007$). Бетатрофинот и висфатинот биле значително покачени кај пациенти со ГДМ во двата триместра. Висфатинот се појавил како независен дијагностички предиктор, при што секое зголемување од 1 ng/mL било поврзано со зголемен ризик од 19,3% за ГДМ (OR = 1,193, 95% CI 1,011–2,935). Бетатрофинот, исто така, покажал силен дијагностички потенцијал, со гранична вредност од 457,81 pg/mL (сензитивност 63,2%, специфичност 65,2%). Комбинирањето на бетатрофин и висфатин ја подобри дијагностичката точност до сензитивност од 68,4% и специфичност од 69,6%.

Заклучок. Висфатинот и бетатрофинот се ветувачки биомаркери за рано откривање на ГДМ. Нивната комбинирана употреба би можела да ги подобри стратегиите за скрининг и проценката на ризикот во бременоста.

Клучни зборови: Адипонектин, Бетатрофин, Висфатин, Гестациски дијабетес мелитус, Лептин.

Abstract

Introduction. Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance first diagnosed during pregnancy, leading to increased maternal and fetal risks. According to the International Diabetes Federation, GDM affects approximately 14% of pregnancies worldwide. Diagnostic criteria for GDM were standardized by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) in 2010, recommending a 75g oral glucose tolerance test for universal screening. GDM typically results from pancreatic beta-cell dysfunction and insulin resistance, influenced by multiple risk factors.

Aim. This study aimed to assess the diagnostic and predictive value of adipokines—adiponectin, leptin, betatrophin, and visfatin—for GDM and to examine their correlation with body mass index (BMI) across different weight categories.

Materials and methods. In a prospective, non-interventional study, 100 pregnant women aged 18–46 years were followed. After losses due to miscarriage, premature delivery, or study withdrawal, 78 participants remained: 19 with GDM and 59 as controls. Biomarkers were measured in venous blood samples alongside standard metabolic parameters.

Results. Patients with GDM had significantly higher body weight and BMI from the first trimester onward. They also exhibited higher triglyceride levels and lower HDL cholesterol. Insulin resistance (HOMA-IR) and serum glucose levels were elevated in GDM patients, particularly in the third trimester. Adipokine analysis showed no significant difference in adiponectin levels between groups. Leptin levels were higher in GDM patients during the third trimester ($p=0.0007$). Betatrophin and visfatin were significantly elevated in GDM patients in both trimesters. Visfatin emerged as an independent diagnostic predictor, with each 1 ng/mL increase associated with a 19.3% increased risk for GDM (OR = 1.193, 95% CI 1.011–2.935). Betatrophin also demonstrated strong diagnostic potential, with a cutoff value of 457.81 pg/mL (sensitivity 63.2%, specificity 65.2%). Combining betatrophin and visfatin improved diagnostic accuracy to a sensitivity of 68.4% and specificity of 69.6%.

Conclusion. Visfatin and betatrophin are promising biomarkers for early detection of GDM. Their combined use could enhance screening strategies and risk assessment in pregnancy.

Keywords: Adiponectin, Betatrophin, Visfatin, Gestational Diabetes, Leptin.

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ

ГДМ – Гестациски дијабетес мелитус

ИГ- Испитувана група

КГ- Контролна група

BMI-БМИ- Body mass index- Индекс на телесна маса

ОГТТ- Орален глюкоза толеранс тест

НОМА IR-ХОМА ИР- Homeostatic Model Of Insulin Resistance- Хомеостатски модел на инсулинска резистенција

HbA1c-ХбА1ц- Гликозилиран хемоглобин

LDL-ЛДЛ- Липопроtein со мала густина

HDL- ХДЛ- Липопроtein со голема густина

СОДРЖИНА

Апстракт.....	4
Abstract	5
ЛИСТА НА КРАТЕНКИ.....	6
1.ВОВЕД.....	9
1.1 ГЕСТАЦИСКИ ДИЈАБЕТЕС.....	9
1.1.1.Патофизиологија на Гестациски Дијабетес Мелитус.....	9
1.1.2 Епидемиологија на Гестациски Дијабетес Мелитус.....	11
1.1.3 Ризик фактори за настанување на Гестациски дијабетес.....	12
1.1.4 Последици од Гестациски дијабетес за мајката.....	13
1.1.5 Последици од Гестациски дијабетес за новороденото.....	15
1.1.6. Дијагноза на Гестациски дијабетес.....	18
1.2.АДИПОКИНИ.....	19
1.2.1 Адипонектин.....	20
1.2.2 Лептин.....	21
1.2.3 Бетатрофин.....	24
1.2.4. Висфатин.....	26
2. МОТИВ	30
3. ЦЕЛИ.....	31
4.МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	32
4.1 Дизајн на студијата.....	32
4.2 Примерок.....	32
4.3. Критериуми за вклучување во студијата.	33
4.4 Критериуми за исклучување од студијата.....	33

4.5. Процедури и постапки.....	33
4.6. Методи.....	35
4.7 Биохемиски параметри и апаратура.....	36
4.8.Биохемиска обработка на Адипонектин, Лептин, Бетатрофин и Висфатин..	37
5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	46
6. РЕЗУЛТАТИ.....	47
7. ДИСКУСИЈА	98
8. ЗАКЛУЧОЦИ.....	114
9. ЛИТЕРАТУРА.....	120

1. ВОВЕД

1.1 ГЕСТАЦИСКИ ДИЈАБЕТЕС

Гестациски дијабетес мелитус се дефинира како глюкозна интолеранција која што се развива или е дијагностицирана за време на бременоста и води до зголемен морбидитет и ризик од развој на компликации и за мајката и за плодот (1). Гестацискиот дијабетес мелитус е поделен во две класи- класа А1 Гестациски дијабетес кој што се регулира со хигиено-диететски режим (2). Постои и Класа А2 Гестациски дијабетес каде што е потребен фармаколошки пристап во третманот на хипергликемијата (2). Бременоста претставува метаболен товар на жените кој што е придружен со добивање во телесна тежина и инсулинска резистенција (3.) Гестацискиот дијабетес е една од најчестите компликации кои што се појавуваат во текот на бременоста и е потребно редовно мониторирање и следење на пациентките (4).

1.1.1. Патофизиологија на Гестациски дијабетес мелитус

Гестацискиот дијабетес мелитус е сериозна компликација на бременоста, во која жените без претходно дијагностициран дијабетес развиваат хипергликемија за време на бременоста. Најчест механизам за настанување на гестациски дијабетес е нарушена глюкозна толеранција како резултат на панкреатична бета –клеточна дисфункција и хронична инсулинска резистенција (5).

Во текот на здравата бременост во телото на мајката се случуваат низа на физиолошки промени за да го поддржат развојот на фетусот. Се случуваат адаптации на системи во организмот и тоа ренални, хематолошки, кардиоваскуларни, респираторни и метаболни промени. Најважна метаболна адаптација е инсулинската сензитивност. Во текот на бременоста инсулинската сензитивност се менува во зависност од потребите на бременоста. Во текот на раната бременост инсулинската сензитивност се зголемува, промовирајќи го преземањето на глюкозата и создавање на масни резерви во подготовка на енергија која ќе биде потребна во доцната бременост (6). Како бременоста расте под влијание на локални и плацентарни хормони, вклучувајќи естроген, прогестерон, лептин, кортизол, плацентарен лактоген заедно промовираат инсулинска резистенција (7). Како резултат на тоа нивото на гликемијата во крвта лесно се покачува и оваа глюкоза е подготвена за транспорт преку плацентата се со цел да обезбеди храна за фетусот. Оваа блага состојба на инсулинска резистенција исто така промовира ендогена глюкозна продукција и распад на депонираните масти резултирајќи со понатамошно зголемување на шеќерот во крвта и зголемена концентрација на слободните масни киселини (8).

Се со цел да се одржи глюкозната хомеостаза бремените жени компензираат со хипертрофија и хиперплазија на панкреатичните бета клетки и зголемена глюкозно-стимулирачка инсулинска секреција (9).

Важноста на плацентарните хормони во овој процес е во тоа што нивото на инсулинската сензитивност кај мајката ја враќаат на нивото како пред забременување и тоа за неколку дена после породување (10). Најчесто до гестациски дијабетес мелитус доаѓа како резултат на бета клеточна дисфункција и хронична инсулинска резистенција во текот на бременоста. Овие две состојби се всушност двете најкритични компоненти во патофизиологијата на гестацискиот дијабетес. Овие промени може да прогредираат и да доведат до дијабетес мелитус тип 2 после породување (11).

Бројни други органи и системи допринесуваат или пак се афектирани од гестацискиот дијабетес мелитус. Тука спаѓаат мозокот, масното ткиво, црниот дроб, мускулите и плацентата. Примарна функција на бета клетката на панкреасот е да депонира и секретира инсулин во одговор на глукозата. Кога бета клетката ќе ја изгуби способноста адекватно да одговори на концентрацијата на глукозата во крвта или пак да го ослободи вишокот на инсулин како одговор, тоа се класифицира како бета клеточна дисфункција. До тоа доаѓа како резултат на ексцесивна инсулинска продукција во одговор на хроничен енергетски ексцес (12). Но покрај ова дефекти може да се појават во било која фаза како во синтезата на про-инсулинот, пост транслациона модификација, депонирање во гранулите, чувствителноста на концентрацијата на глукозата во крвта или и егзоцитозата на гранулите (13).

Минорни дефиценции во бета клеточната машинерија може да се појават само во услови на метаболен стрес како што е бременоста (14). Еднаш кога ќе се појави бета клеточна дисфункција се случува затворен круг на хипергликемија, инсулинска резистенција и бета клеточна дисфункција. Во одржувањето на глукозната хомеостаза големо влијание има и бројот на бета клетките. Редуцијата на бета клеточната маса, редуциран број на бета клетки, бета клеточна дисфункција или пак комбинација на сите три механизми водат до настанување на гестациски дијабетес (15). Кога клетките нема правилно да одговорат на инсулин се појавува инсулинска резистенција. Таа е најчесто грешка во инсулинскиот сигнал, резултирајќи со неадекватна плазма мембранска транслокација на глукоза транспортер 4 –тоа е примарен транспортер кој е одговорен да ја пренесе глукозата во клетките за да искористат енергија. Инсулинско стимулирачкото глукозно преземање е за 54% намалено кај гестациски дијабетес во споредба со здравата бременост (16).

Гестацискиот дијабетес исто така е асоциран и со редуцирана адипоцитна диференцијација и хипертрофија на адипоцитите, придружени со пореметена регулација на генската експресија на инсулинско сигналните регулатори, слободните масни транспортери, адипогените транскрипциски фактори како PPAR γ (17). Гестациски дијабетес и дијабетес мелитус тип 2 се асоцирани со липидни депозити во црниот дроб и во мускулите (18).

Во патогенезата на гестацискиот дијабетес мелитус од особено значење е и хроничната инфламација од низок степен. Larras et al. (2010 година) репортираат дека во плацентата на мајки со гестациски дијабетес мелитус се секретираат про-инфламаторни цитокини-IL-1 β , TNF-L и M1P1 β (19). Тука се случува и механизам на нерегулирана хепатална глукозна продукција (глуконеогенеза). Глуконеогенезата е зголемена во услови на глад а пак неадекватно супримирана после конзумација на храна (20). Испитувањата на примерок на фецес за присуство на бактерии кај жени кои биле дијагностицирани со гестациски дијабетес покажала присуство на помала концентрација на Firmicutes и поголема концентрација на класата Prevotellaceae во споредба со наодот кај жените кои

биле нормогликемични (21). Оксидативниот стрес исто така е опишан механизам на гестацискиот дијабетес, кој се опишува како нерамнотежа помеѓу про-оксидантите и антиоксидантите во клетката. Сето тоа води до клеточно оштетување со интерферирање на протеини, липиди и ДНА и сето тоа може да биде патогенетски механизам на многу болести вклучително и на Гестацискиот дијабетес (22).

Плацентата зема учество во инсулинската резистенција во текот на бременоста и тоа преку активно секретирање на хормони и цитокини. Таа служи и како бариера помеѓу мајчиното и феталното опкружување, па затоа и таа е експонирана на постоечката хипергликемија и последиците од неа во текот на гестацискиот дијабетес. Сето ова може да има влијание на транспортот на глукоза, липиди и аминокиселини преку плацентата. Глукозата е примарниот енергетски материјал и за фетусот и за плацентата и поради тоа таа треба да биде подготвена во секое време како енергетски материјал. Поради тоа инсулинот не е потребен за плацентарниот транспорт на глукозата. Глукозниот транспорт се случува преку GLUT1 транспортерот, преку носач посредувана На-независна дифузија (23). Аmino-ацидниот транспорт преку плацентата е исто така многу важен во растот на фетусот. Нарушениот транспорт на аминокиселини може да биде механизам да зголемениот внес на протеини може да доведе до гестациски дијабетес (24). Најголем дел од плацентарната генска експресија кај гестациски дијабетес алтерира за липидните патишта (67%) во споредба со глукозните патишта (9%) (25).

1.1.2. Епидемиологија на Гестациски дијабетес мелитус

Според Интернационалната Федерација за Дијабетес-International Diabetes Federation (IDF) 14% од бременостите ширум светот се со дијагностициран гестациски дијабетес, односно тоа се околу 18 милиони раѓања годишно (26). Постои зголемување на инциденцата на гестацискиот дијабетес ширум светот како последица на зголемување на инциденцата на дијабетес мелитус тип 2 и обезноста кај мајката. Може да афектира една од пет бремености и да води до перинатален морбидитет и несакан исход на плодот, како и до висок ризик од појава на хронични метаболни и кардиоваскуларни последици и за мајката и за плодот.

Јужно-источна Азија ја има највисоката преваленца за гестациски дијабетес 24,2%. Најниската преваленца постои во Африка-10,5%. Речиси 90% од случаите на хипергликемија во бременост се јавува во земјите со низок и среден развој ,каде што секако грижата за здравјето на бремената жена е ограничено. Како што зависи од региони исто така постојат разлики во појавувањето и во зависнот од раса, етникум и социо-економски статус.

Австралиските Аборигени, Средниот Исток и Северна Африка се региони во најголем ризик за добивање на гестациски дијабетес-12,9%. Јужно-источна Азија, Западен Пацифик, Јужна и Централна Америка, Африка и Северна Америка и Карибите –со преваленца од 11,7%. Европа ја има најниската преваленца од 5,8%. Норвешка е со највисока преваленца 22,3%, додека Ирска е со најниска преваленца од 1,8% (27). Помеѓу 30-70% од пациентките со гестациски дијабетес се дијагностицирана во раната бременост (ран гестациски дијабетес пред 20 гестациска недела). Тој има полоша прогноза и исход од бременоста во споредба со доцниот гестациски дијабетес (дијагностициран од 24-28 гестациска недела).

Преваленцата на Гестацискиот дијабетес мелитус варира и во зависност на сезони, така што повеќе пациентки се дијагностицирани во текот на летниот период.

1.1.3 Ризик фактори за настанување на Гестациски дијабетес

Најчести ризик фактори за настанување на гестациски дијабетес се :

- Зголемена телесна тежина/обезност на мајката (28)
- Експесивно добивање на телесна тежина во текот на бременоста (29)
- Нездрава исхрана во текот на бременоста (30)
- Физичка неактивност во текот на бременоста (31)
- Напредната возраст на мајката (32)
- Фамилијарна или лична историја за Гестациски дијабетес мелитус (33)
- Етникум-вклучувајќи Азијати (34)
- Генетски полиморфизам (35)
- Интраутерина средина (мала или голема родилна тежина на плодот) (36)
- Други болести поврзани со инсулинска резистенција- Полицистичен оваријален синдром кај мајката, инсулинска резистенција (37)
- Дијагностициран гестациски дијабетес во претходната бременост и раѓање на макросомен плод во претходната бременост (38)
- Постоење на есенцијална хипертензија или со бременоста поврзана хипертензија (38)
- Историја на спонтанни абортуси или необјаснето раѓање на мртов плод во претходните бремености (38)
- Пушење во текот на бременоста (38)
- Мултипарност и постоечка гликозурија (38)

Секој од гореспоменатите ризик фактори се директно или индиректно асоцирани со нарушена бета клеточна функција и/или со пореметена инсулинска сензитивност. Зголемената телесна тежина и обезноста се карактеризираат со зголемен калориски внес пред и во текот на бременоста. Исхраната богата со заситени масти, рафинирани шеќери, црвено и процесирано месо се асоцирани со зголемен ризик од добивање на гестациски дијабетес (39). Додека пак исхраната богата со диетални влакна, микронутриенти, незаситени масти се асоцирани со редуциран ризик од добивање на гестациски дијабетес (40). Сатурираните масти поттикнуваат инфламација и ендотелијална дисфункција а сето тоа води до настанување на гестациски дијабетес (41). N-3 несатурирани масни киселини вклучувајќи ги и оние што се добиваат од рибата и од морските плодови имаат анти-инфламаторна функција. Високо протеинските диети се асоцирани со настанување на гестациски дијабетес. Амино-киселините се супстрати за хепаталната глукозна продукција и основа за хепатална липотоксичност (42). Ниската и високата родилна тежина на новороденото се исто така ризик фактори за добивање на гестациски дијабетес поради нивната поврзаност со инсулинска резистенција. Ниската родилна тежина може да се јави и како резултат на намалена исхрана во утерусот и тоа како резултат на мајчина

намалена исхрана во текот на бременоста или како резултат на плацентарна инсуфициенција. Фетусот компензира на тој начин што започнува да експресира гени кои што учествуваат во депонирањето на масните, искористувањето на енергијата и регулацијата на апетитот. Се случува и редукција на бројот на бета клетките (43). Од друга страна пак зголемената нутриција во утерусот што се случува при гестацискиот дијабетес може да доведе до фетален зголемен раст и развој. Овие новородени имаат искусно хипергликемија и бета клеточна слабост дури и пред раѓање и сето тоа ги предиспонира на хипергликемија при подоцнежен метаболен стрес како на пример при бременост (44).

Метаанализата на Tobias и соработниците покажала дека физичката активност пред забременување и во текот на раната бременост било сигнификантно поврзана со понизок ризик од добивање на Гестациски дијабетес мелитус (45). Значењето на оваа асоцијација е од огромно значење, бидејќи жените кои имале пред забременување зголемена физичка активност имале 55 % редукција на ризикот за добивање на гестациски дијабетес во споредба со жените кои предконцепциски немале никаква физичка активност. Физичката активност е од особено големо значење во сите фази на животот, но е особено важна пред и во текот на бременоста бидејќи има позитивен ефект на здравјето на жените и нивните деца. Им обезбедува на бремените жени одржување на телесната тежина, го подобрува кардиоваскуларниот систем, мускулните перформанси, го подобрува крвниот притисок и го подобрува менталното здравје (46).

Според Shirazian и соработниците возраст >30 години, индекс на телесна маса > 30 kg/m² и фамилијарната историја за дијабетес биле независни ризик фактори за развој на Гестациски дијабетес мелитус (47). Пациентките кои што имале дијагностициран Гестациски дијабетес имале почесто хипертензивни нарушувања во текот на бременоста во споредба со здравите гравидни пациентки. Пушењето е мал, но сигнификантен ризик фактор за развој на Гестациски дијабетес мелитус.

1.1.4. Последици од Гестацискиот Дијабетес мелитус за мајката

Гестацискиот Дијабетес мелитус го зголемува ризикот од развој на краткорочни и долгорочни последици по здравјето на мајката. Секако самото негово дијагностицирање предизвикува стрес кај мајката, но иста така тој е поврзан и со настанување на антенатална депресија (48). Користена е Edinburg Postnatal Depression Screen (EPDS) за да се мерат симптомите на депресија кај бремените жени кои што присуствувале на рутинска пренатална визита. 20% од гравидните пациентки кои имале гестациски дијабетес и 13% од здравите гравидни пациентки кои не биле дијагностицирани со гестациски дијабетес имале сигнификантни симптоми на депресија. Пациентките со гестациски дијабетес за 3,79 пати повеќе имале историја на депресија во однос на гравидните пациентки без гестациски дијабетес. Дополнително историјата на депресија може да биде ризик фактор за развој на гестациски дијабетес мелитус (48).

Постои и зголемен ризик од дополнителни компликации поврзани со бременоста како што е предвремено породување, хипертензивни пореметувања во текот на бременоста и развој на прееклампсија или породување со царски рез (49). Повеќето од пациентките

(78%) имале потреба од итен царски рез, што може да сугерира дека овие предвремени породувања се случиле како резултат на компликации поврзани со гестацискиот дијабетес. Високата стапка на царски рез може да се објасни со постоењето на зголемен ризик од фетална макросомија или зголемен раст на фетусот што може да го комплицира вагиналното породување и да предизвика повреда при породување (50). Дополнително 78% од овие пациентки имале полихидрамнион. Оваа состојба е често забележана кај бременостите поврзани со гестациски дијабетес мелитус и може да води до предвремено породување. Доколку настане полихидрамнион тоа може да води до предвремена руптура на мембраните и предтерминско породување поради притисок на цервиксот и предвремена негова дилатација. Тоа води до контракција на утерусот и предвремено породување (50).

Хипертензивните нарушувања како гестациската хипертензија и прееклампсија имаат сигнификантно влијание по здравјето и на мајката и на плодот. Прееклампсија е честа компликација во текот на бременоста индуцирана од гестацискиот дијабетес мелитус и се карактеризира со покачен крвен притисок како резултат на зголемената инсулинска резистенција (51). Неколку други фактори од мајката се исто така асоцирани со прееклампсија како што се кардиоваскуларните заболувања, реналните заболувања, надхранетоста и обезноста. Преваленцата на хипертензивни нарушувања била повисока во онаа група на гравидни пациентки со гестациски дијабетес кои предвремено се породиле. Хипертензивните нарушувања може да се зголемат за два до три пати во текот на бременоста како резултат на покачено ниво на шеќерот во крвта. Од тука произлегува важноста за внимателно мониторирање на крвниот притисок и рана детекција на хипертензивни нарушувања кај бремените жени со гестациски дијабетес бидејќи може да доведе до предвремено породување (52).

Но исто така жените кои се со дијагностициран гестациски дијабетес имаат и зголемен ризик од фетален морталитет (53). За овие пациентки е императив да одржуваат соодветна гликемиска контрола и контрола на крвниот притисок за да ги подобрат исходите и за нив и за нивното новородено. Развојот на специјализирани единици за мајката и новороденото го намалил перинаталниот морбидитет и морталитет за гравидните пациентки со гестациски дијабетес и за нивните новородени. Шеесет проценти од пациентките со дијагностициран гестациски дијабетес после породувањето имаат 2-3% ризик годишно да добијат Дијабетес мелитус тип 2-како долгорочна компликација од дијагностицираниот Гестациски дијабетес (54). За седум пати е зголемен ризикот за добивање на Дијабетес мелитус тип 2 во споредба со оние гравидни жени кои не биле дијагностицирани со гестациски дијабетес. Ризикот од развој на метаболен синдром е зголемен за три пати кај овие пациентки. Крвните садови се исто така алтерирани што води до зголемен ризик од кардиоваскуларни болести. За 63% е зголемен ризикот од развој на кардиоваскуларни болести помеѓу пациентките со дијагностициран гестациски дијабетес мелитус што делумно, но не и целосно е објаснет со индексот на телесната маса (55).

Појавата на кардиоваскуларните болести била забележана во просек околу 22,9 години после поставувањето на дијагнозата за Гестациски дијабетес мелитус. Секако дека биле земен во предвид и демографски, социоекономски и бил земен во предвид и начинот на живот. Позитивната анамнеза за гестациски дијабетес била поврзана и со пониско серумско ниво на ХДЛ холестеролот, но не постоела асоцијација со вкупниот холестерол, ЛДЛ холестеролот, триглицеридите и систолниот или дијастолниот крвен притисок (55).

Жените со историја на Гестациски дијабетес мелитус може да имаат во иднина повисок ризик од развој на долгорочни компликации како што се малигните болести. Постои сигнификантна асоцијација помеѓу гестацискиот дијабетес мелитус и равојот на оваријален, ендометријален карцином и карцином на дојка (56).

Pertin и соработниците следеле 28-40 години кохорта од 37926 жени во Израел кои биле со дијагностициран гестациски дијабетес и документирале 5 случаи на панкреатичен канцер кај овие жени. Не бил забележан ниту еден случај на панкреатичен канцер кај жените кои имале инсулин зависен дијабетес мелитус. Интервалот помеѓу поставувањето на дијагнозата за гестациски дијабетес и панкреатичен канцер изнесувала помеѓу 14-35 години. Жените со историја на Геастациски дијабетес имале релативен ризик од панкреатичен канцер за 7,1. Гестацискиот дијабетес е силно поврзан со ризикот за добивање на канцер на панкреасот кај овие пациентки (57).

Гестацискиот дијабетес мелитус исто така е репортиран како сигнификантен независен ризик фактор во развојот на офталмолошки заболувања- глауком, дијабетична ретинопатија, одлепување на ретината во споредба со контролната група (58). Гестацискиот дијабетес мелитус исто така е сигнификантен ризик фактор во развојот на ренални компликации . Најчесто ренално заболување било хипертензивна ренална болест без бубрежна слабост, хипертензивна ренална болест со бубрежна слабост, хронична бубрежна слабост и краен стадиум на бубрежно оштетување (59).

Споредувана е преваленцата на асимптоматска бактериурија и инциденцата на инфекција на уринарниот тракт кај бремени жени со и без дијагностициран гестациски дијабетес или дијабетес мелитус. Кај бремени жени со и кај бремени жени без дијабетес мелитус или гестациски дијабетес преваленцата на асимптоматска бактериурија била ниска. Ниту пак инфекцијата на уринарниот тракт сигнификантно не се разликувала помеѓу обете групи. Затоа не е потребно рутински да се прави скрининг за асимптоматска бактериурија кај гравидните пациентки со гестациски дијабетес (60).

1.1.5 Последици од Гестацискиот Дијабетес Мелитус за новороденото

Гестацискиот Дијабетес мелитус исто така го зголемува ризикот од настанување на краткорочни и долгорочни последици по здравјето на новороденото. Зголемениот плацентарен транспорт на глукоза, аминокиселини и слободни масни киселини стимулираат зголемена ендогена продукција на инсулин и инсулин-like growth factor 1(IGF-1). Сето ова може да биде причинител за фетален зголемен раст и да доведе до макросомија на плодот (61).

Токму оваа зголемена фетална инсулинска продукција може да предизвика стрес во развојот на панкреатичната бета клетка, да влијае на функцијата на бета клетката и да доведе до бета клеточна дисфункција и инсулинска резистенција дури и пренатално. Макросомијата е сериозен ризик фактор за настанување на рамена дистоција кај новороденото при породување. Токму поради тоа овие бебиња се породуваат со царски рез за да се избегне рамената дистоција како сериозна акушерска компликација (62). Но Гестацискиот дијабетес мелитус самиот по себе не е индикација за породувањето да се

заврши со царски рез. Во студијата на Mooge и соработниците компарирал жени со гестациски дијабетес со жени без дијагностициран гестациски дијабетес и е следено како се породиле, дали спонтано или пак со царски рез. Групата на пациентки со дијагностициран Гестациски дијабетес 69,44% го завршиле породувањето со царски рез а пак другата група во 35% го завршиле породувањето со царски рез (63). Во студијата на Zanrosso и соработниците 60,5% од пациентките со гестациски дијабетес биле породени со царски рез (64). Кохрановиот систематски преглед публикуван од Boulvain и соработниците прикажал дека индукција на породувањето пред 38-та гестациска недела ќе изврши редукција во инциденцата на тежината на новороденчиња над 4000 грама, но нема да го намали ризикот од потребата за царски рез или пак од појава на неонатални морбидитети (65). Culligan и соработниците прикажале дека породувањето со царски рез треба да биде вообичаена рутина за породување кај пациентките со дијагностициран гестациски дијабетес бидејќи бил асоциран со редукција во повреда на феталниот брахијален плексус и во редукција на уринарната и аналната инконтиненција кај мајката (66).

При самото породување овие новороденчиња се во зголемен ризик од хипогликемија што се јавува како резултат на хипергликемијата кај мајката што пак води во фетална хиперинсулинемија. Хипогликемијата може да доведе до мозочно оштетување доколку не се третира соодветно и навремено (67). Ретроспективна кохортна студија на Esakoff и соработниците обработиле 36 241 гравидни жени кои биле дијагностицирани со Гестациски дијабетес. Тие родиле новороденчиња со родилна тежина >4000 грама и со родилна тежина <4000 грама. Оваа група на гравидни пациентки кои што биле со дијагностициран Гестациски дијабетес и родиле новороденчиња со родилна тежина >4000 грама имале повисока фреквенција на хипогликемии-5,3% во споредба со другата група-2,6%. Рамената дистопија била застапена кај 10,5% наспроти 1,6% во групата на новороденчиња со телесна тежина <4000 грама (67). Поради тоа, раѓање на новородено со родилна тежина >4000 грама или пак поголема е асоцирана со повисока инциденца на несакани перинатални исходи за кои треба да бидат подготвени гинеколозите и неонатолозите. (67).

Исто така Гестацискиот дијабетес кај мајката може да доведе до мртов плод (68). Ова особено почесто се случува кај нетретираниот гестациски дијабетес кој што носи сигнификантен ризик од перинатален морбидитет. За 2 -3 пати е повисока ратата на морбидитет споредено со пациентките кај кои што гестацискиот дијабетес е третиран (68). Од краткорочните компликации од гестацискиот дијабетес студијата на Patterson и соработниците ја анализираат поврзаноста на појавата на конгенитални малформации кај плодот и тежината на гестацискиот дијабетес. Ратата на минорни конгенитални малформации изнесувала 6,3% а пак 3,8% за мајорни конгенитални малформации (1,4% за срцеви малформации, 0,8% за ренални/уринарни, 0,7% за скелетни, 0,3% за хипоспадија, 0,2% за централен нервен систем, 0,1% за дигестивниот систем и 0,3% за други конгенитални малформации).

Кај овие новородени родени од мајки со гестациски дијабетес тежината на дијабетесот и индексот на телесната маса пред забременувањето биле најважните предиктори за развојот на конгениталните малформации (69). Правена е голема мета-анализа која обработила 31 студија со вкупно 311 900 испитанички. Ризикот од гестациски дијабетес бил поголем кај оние жени кои имале спонтан абортус во споредба со оние жени кои не биле со дијагностициран гестациски дијабетес. Историјата на спонтан абортуси била

асоцирана со зголемен ризик од гестациски дијабетес кај бремените жени, што може спонтаниот абортус да биде и ризик фактор за предикција на гестациски дијабетес (70).

Од долгорочните компликации бебињата кои што се родени од мајки со Гестациски дијабетес се во зголемен ризик од обезност, дијабетес мелитус тип 2, кардиоваскуларни заболувања и асоцирани метаболни заболувања. Овие деца имаат двојно поголем ризик од развој на обезност во детската возраст во споредба со деца кои биле родени од мајки кои што немале гестациски дијабетес дури и ако не се земе во предвид индексот на телесната маса на мајката (71). Мајчината дијабетична интраутерина средина е цврсто асоцирана со развојот на Дијабетес мелитус тип 2 кај новороденото. Во мултиетничка популација 30,4% од младите со дијабетес мелитус тип 2 биле експонирани на дијабетес од мајката во споредба со 6.3% со младите испитаници кои биле контролна група и кои немале дијабетес (72). Друга кохорта на обезни адолесценти 31,1% од обезните деца со нормална глукозна толеранција кои што биле експонирани на Гестациски дијабетес мелитус развиваат нарушена глукозна толеранција/дијабетес за релативно краток временски период на следење <3 години. Сето ова индицира дека децата родени од мајки со Гестациски дијабетес имаат најмалку 5 пати поголем ризик од развој на нарушена глукозна толеранција отколку оние кои што не биле експонирани на Гестациски дијабетес (73). 21% од младите кои што биле со дијагностициран дијабетес мелитус тип 2 или преддијабетес (нарушена глукозна толеранција или нарушена гликемија на гладно)биле новороденчиња од мајки со Гестациски дијабетес мелитус третиран со диета, во споредба со контролната група која била застапена со 4 % (74).

Преваленцата на Дијабетес мелитус тип 2 кај децата е за 6 пати поголем кај оние деца каде што нивните мајки биле со дијабетес или преддијабетес. Дијабетес мелитус тип 2 во детскиот период и во период на адолесценција најчесто се појавува кај новороденчињата кои имаат мајки со дијабетес или преддијабетес (75). Затоа детето родено од мајка која што развила дијабетес во текот на бременоста води до сигнификантно повисок ризик за добивање на дијабетес. Меѓусебната поврзаност помеѓу покачениот индекс на телесна маса кај децата и дијабетесот кај мајката бил испитуван во опсежни метаанализи и била најдена строга врска помеѓу пренаталаната експозиција на дијабетесот од мајката и зголемениот индекс на телесна маса во детската возраст (75). Abokaf и соработниците пронашле дека обезноста при експозиција на гестациски дијабетес во бременоста бил 4,9% кај гестациски дијабетес третиран со диета, за разлика од 7,8% кај гестациски дијабетес кој што не бил регулиран со диета .Обезноста кај децата кои биле родени од мајки кои немале гестациски дијабетес изнесувала 1,8% (76).

Постои сигнификантна асоцијација помеѓу експозицијата на Гестацискиот дијабетес и хоспитализација поради кардиоваскуларни заболувања кај плодот. Овој ризик е многу мал 0,97% за експонираниите на гестациски дијабетес и 0,33% за контролната група. Децата родени од мајки со дијабетес се во ризик од развој на невроразвојни нарушувања (77). Голема студија била изведена во Јужен Израел каде биле следени невроразвојните нарушувања кај децата родени од мајки со гестациски дијабетес(78). Невропсихијатриски нарушувања кои биле следени во оваа студија биле аутистичен спектар на нарушувања, растројства во исхраната, церебрална парализа, опструктивна слип апнеа, епилепсија и инфантилни спазми (78). Експозицијата на гестациски дијабетес мелитус бил независен ризик фактор за појавување на невропсихијатриски заболувања кај новороденото.

Поради сите горенаведени компликации од Гестацискиот дијабетес и кај мајката и кај новороденото потребна е секундарна превенција. Секундарната превенција ги инволвира лицата во ризик како што се жените кои биле дијагностицирани со Гестациски дијабетес и нивните деца, но сеуште немаат клинички знаци и симптоми на болест. Токму поради тоа International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) - Интернационалната Федерација за Гинекологија и Акушерство препорачува следење на сите жени со Гестациски дијабетес 6-12 недели после породувањето и периодично после тоа, со скрининг за дијабетес и кардиоваскуларни ризик фактори (79).

1.1.6 Дијагноза на гестациски дијабетес

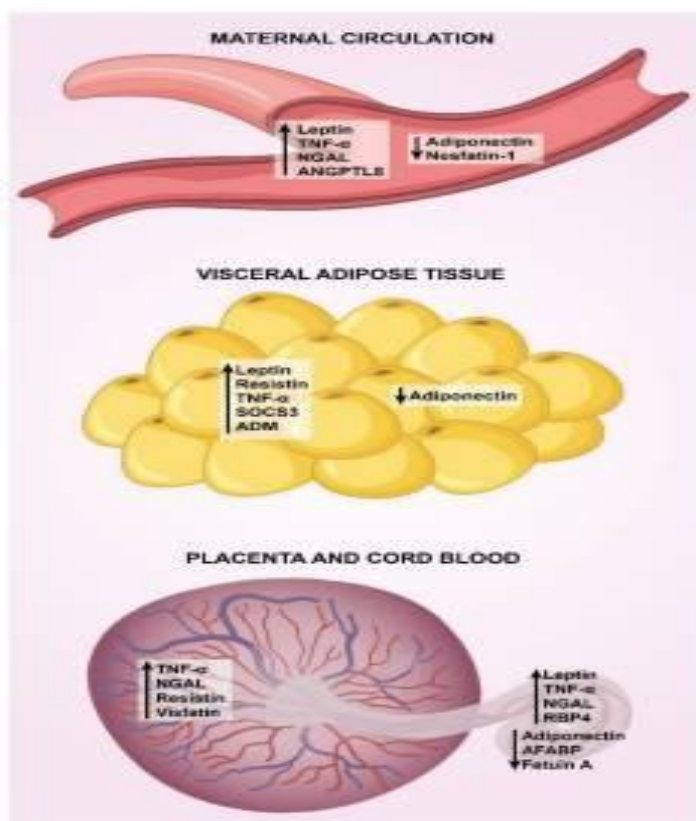
Студиската група на Интернационалната Асоцијација за Дијабетес и Бременост во 2010 година презентираше дијагностички пристап и дијагностички критериуми за гестациски дијабетес мелитус базирани според резултатите добиени од студијата за Хипергликемија и Несакан Исход од бременоста (80). Имплементиран е 75 грама орален глукоза толеранс тест како задолжителен тест кој треба да се прави кај сите бремени жени кои што немаат дијабетес. Тој е неопходен за дијагноза на гестациски дијабетес (80). Со овој тест е дуплирана инциденцата на гестациски дијабетес мелитус. Дијагнозата на гестацискиот дијабетес се поставува подоцна во бременоста (од 24-28 гестациска недела) со ОГТТ со 75 грама глукоза. Нормалните вредности на гликемија се до 5,1 mmol/L- на гладно, 10 mmol/L- во 60 мин. и 8,5mmol/L во 120 минута. (81). Доколку се добие повисока вредност само во една точка на мерење се поставува дијагноза на Гестациски дијабетес.

Според Американската Асоцијација за Дијабетес и Американскиот Совет на Гинекологи и Акушери препораките се да се скринираат сите бремени жени освен оние кои се со статус на низок ризик. Жени со низок ризик се дефинирани сите оние кои исполнуваат некои од следниве карактеристики: возраст под 25 години, нормална предгестациска телесна тежина, да припаѓа на етничка група со ниска преваленца за дијабетес, немаат историја за глукозна интолеранција и лош акушерски исход и немаат фамилијарна историја за дијабетес во прво колено (82).

Пораната и поспецифична детекција на гестацискиот дијабетес може да го подобри третманот и исходот. Во таа смисла во првиот и вториот триместар ослободените биомаркери кои што се најдени во плазмата на мајката вклучуваат адипозно-ткивни фактори како што се адипонектин, висфатин, omentin-1, fatty acid-binding protein-4, retinol-binding protein-4, кои што покажале корелација со развој на гестациски дијабетес. Од плацентата се излачуваат sex hormone-binding globulin, afamin, fetuin-A, fibroblast growth factors-21/23, ficolin-3 and follistatin, specific micro-RNAs кои може да партиципираат во прогресијата на гестацискиот дијабетес. Постојат и екскретирани метаболити од урината како serotonin system, non-polar amino-acids и кетонските антитела кои можат да представуваат комплетен предиктивен или рано дијагностички панел на биомаркери за гестациски дијабетес (83).

1.2. АДИПОКИНИ .

Адипозното ткиво не е само пасивен орган во кој што се складира енергијата туку е важен ендокрин орган кој што секретира различни молекули кои што се нарекуваат адипокини. Адипоцитите ослободуваат стотици на сигнални молекули кои се одговорни за регулација на локалните и системските клеточни активности преку нивните автокрини, паракрини и ендокрини активности. Адипокините се клеточно сигнални протеини и биоактивни молекули кои што се секретираат од адипозното ткиво и имаат различни ефекти на здравјето и учествуваат во развојот на многу болести (84). Тие имаат важна улога во регулирањето на метаболизмот, инфламацијата, апетитот, имунитетот, инсулинската сензитивност, учествуваат во кардиоваскуларната функција, во регулацијата на телесната тежина, во настанокот на канцерот и други физиолошки процеси. Адипокините поседуваат про и анти инфламаторна улога и имаат круцијална улога во интегрираниот системски метаболизам со имуна функција (85). Видот и количината на адипокините кои што се создаваат од адипозното ткиво зависи од видот на адипоцитот (бел или кафеав), од нивната големина, број, локација и интеракција со други клетки (84). Последните години се прават многу студии за нивната експресија во висцералното масно ткиво , субкутаното масно ткиво , плацентата и нивната концентрација во умбиликалната циркулација.



Слика 1. Шематски приказ на Адипокинска дисрегулација кај Гестациски дијабетес мелитус

На слика 1 се прикажани главните адипокински дисрегулации кај Гестацискиот дијабетес мелитус. Мајорните трендови во адипокинската дисрегулација кај Гестацискиот дијабетес мелитус се прикажани во циркулацијата кај мајката, висцералното масно ткиво, плацентата и умбиликалната циркулација. Во циркулацијата на мајката и во циркулацијата на папочната врвца стрелките покажуваат зголемени или намалени концентрации. Во висцералното масно ткиво и плацентата стрелките индицираат нагорна и надолна регулација. (86).

1.2.1 Адипонектин

Адипонектинот е откриен во 1990 година. Адипонектинот е хормон и адипокински протеин кој што афектира неколку метаболни процеси и е најмногу познат по неговите ефекти како инсулински сензитајзер, антидијабетични, анти-инфламаторни и кардио-протективни ефекти. Тој ја инхибира липолизата, ја намалува инфламацијата во макрофагите, ендотелијалните, мускулните и епителијалните клетки. Сето тоа резултира со заштита на васкуларниот систем, срцето, белите дробови и дебелото црево. Во најголем дел тој се создава во енергетско депонирачките клетки во белото масно ткиво кои се нарекуваат адипоцити. Скелетните мускулни клетки, срцевиот мускул, остеобластите, лимфоцитите, надбубрежната жлезда, плацентата, тестисите, јајниците, хипофизата, ендотелијалните клетки, хепарот се места каде што се детектира исто така адипонектинот, но во пониски нивоа. Тој е исто така детектиран и во цереброспиналната течност и во мајчиното млеко, но во многу помали концентрации (87).

Покрај тоа што воглавно адипонектинот се синтетизира во масното ткиво, во текот на бременоста плацентата секретира неколку адипокини како што се- адипонектин, лептин, резистин и висфатин, кои што активно се вклучени во метаболизмот кај мајката и во нормална и во патолошка бременост. Нарушени нивоа на адипонектин исто така се детектираат и во умбиликалната плазма, индицирајќи ја активната улога на овие молекули во развојот на фетусот и во неговиот метаболизам (88).

Нивото на адипонектин изнесува од 5-30 $\mu\text{g/mL}$ - претставувајќи 0,01% од вкупните серумски протеини. Жените имаат генерално повисоки концентрации на адипонектин отколку мажите (сето ова е независно од масата и дистрибуцијата на масното ткиво) а е најверојатно поврзано со разликите во естрогенската и андрогената концентрација.

Тој е специфичен протеин кој што е составен од 247 аминокиселини со молекуларна тежина од 30 kDa кај глувците а пак кај луѓето е составен од 244 аминокиселини со молекуларна тежина од 28 kDa. (87). Се синтетизира од адипоцитите во циркулацијата во четири форми: тример, хексамер, високо тежински молекуларен мултимер и глобуларна форма (89). Адипонектинот има три рецептори: AdipoR1- со висок рецепторски афинитет за глобуларниот адипонектин, со низок афинитет за целосната форма и е најмногу застапен во скелетните мускули. Вториот рецептор е AdipoR2- кој главно е препознаен во неговата целосна форма и е предоминантно експресиран во

хепарот. Третиот рецептор е T cadherin кој што е рецептор во хексамерна и мултимерна форма (90). Адипонектинот има ефект на нивото на масното ткиво, каде што учествува во адипоцитната диференцијација, супресија на инфламација и на липотоксичниот ефект на липидната акумулација. Во хепарот ја супримира глуконеогенезата со што го намалува нивото на глюкозата во крвта и во скелетните мускули се појавува неговиот бенефитен метаболен ефект (91). Адипонектинот промовира glucose transporter 4 (GLUT4) транслокација, глюкозна утилизација и оксидација на масните киселини (92).

Кај луѓето адипонектинот има анти-инфламаторна, анти-дијабетична и анти-атерогена функција. Токму поради ова адипонектинот е намален кај обезноста, инсулинската резистенција и инфламација (93). Адипонектинот и лептинот се мајорни адипокини инволвирани во регулацијата на инсулинската сензитивност во бременоста (94). Циркулирачките нивоа на адипонектинот се инверзно асоцирани со гликемијата, инсулинската сензитивност и инфламацијата и е нашироко препознаен како маркер за обезноста и метаболно-асоцираните болести (95).

Адипонектинот влијае на инсулинската сензитивност преку : (95)

- Влијание на инсулинската сензитивност во скелетните мускули и хепарот
- Зголемува инсулинско ослободување од панкреасот
- Го засилува базалниот глюкозен и инсулино стимулирачко глюкозно преземање во адипозното (масното) ткиво
- Инхибира глюкозна продукција во црниот дроб
- Промовира оксидација на масни киселини
- Промовира депонирање на масти во субкутаното масно ткиво наместо во висцералното масно ткиво, хепарот и скелетната мускулатура. Овој тип на депонирање на мастите ги редуцира висцералните масти и системската инфламација, со подобрен метаболизам на јаглените хидрати и на мастите и ја зголемува инсулинската сензитивност.

Факторите на околината можат да бидат модулатори на нивото на адипонектин. Тоа било покажано во пресечната студија на жените со дијабетес од Nurses' Health Study кои што ја поврзале Медитеранската исхрана и нејзините компоненти, примарно внес на цели зрна житарици, намалена консумација на алкохол и внес на ореви ја зголемуваат концентрацијата на адипонектин (96). Во проспективна кохортна студија беше објавено дека консумацијата на кафе е асоцирана со повисока плазма концентрација на адипонектин (97). Студиите направени *in vitro* и *in vivo* на глувци и луѓе покажале дека адипокинската експресија и секреција е нагорно регулирана од тиазолидондионите и/или од selective peroxisome proliferator –activated receptor γ (PPAR γ) модулатори (98).

1.2.2 Лептин

Лептинот е откриен во 1994 година. Тој ја регулира телесната тежина и метаболизам на централно ниво во мозокот и дисрупцијата на ниво лептин/лептин рецептор резултира со морбидна обезност и тешки метаболни болести (99). Кај индивидуи со нормална

телесна тежина мозокот одговара на покаченото ниво на лептин во плазмата со редукција на внесот на храна и зголемување на енергетската потрошувачка (100). Лептинот и лептинските рецептори се најмногу изразени во преоптичката ареа, arcuate nucleus во хипоталамусот како и во други региони како латералниот хипоталамус, вентромедијалниот хипоталамус и дорзомедијалниот хипоталамус (101). Активацијата на овие делови водат до различни промени, вклучително во тироидната, гонадалната, адренотропниот хормон- кортизол оската и воедно до промени во целата мозочна когниција, емоции, меморија, структура (102). Тој помага во одржување на телесната тежина на подолг временски период. Тоа го прави на тој начин што обезбедува сензација на ситост. Значи главната функција е да учествува во регулирање на балансот на подолг временски период помеѓу внесот на храна и искористувањето на енергијата. Лептинот ја инхибира гладта и го регулира енергетскиот баланс на тој начин што организмот не тригерира одговор на глад кога не му е потребна енергија (калории). Лептинот главно дејствува на хипоталамусот да го регулира гладот и енергетскиот баланс преку лептински рецептори кои се наоѓаат во други делови од телото. Лептинот има многу поважен ефект кога се губи телесната тежина. Како се намалуваат масните се намалува нивото на лептинот што дава сигнали на човечкото тело дека гладува. Тоа стимулира интензивно чувство на глад и зголемување на апетитот што може да води до зголемена консумација на храна. Нивото на лептинот во крвта е директно пропорционално со количината на масното ткиво во организмот. Значи колку е помалку масното ткиво толку е пониско нивото на лептинот и обратно.

Лептинот е пептиден хормон кој што генерално го создава и го ослободува белото масно ткиво, но го ослободува и желудникот, тенкото црево и плацентата и тоа од плацентарните трофобласти и амнионските клетки од утерусот на бремената жена (103). Бремената жена секретира значителна количина на лептин од плацентата во циркулацијата на мајката. Плазма нивоата на лептинот се покачени кај пациентки со хидатиформна мола или хориокарцином и истите биле редуцирани после хемотерапија или хируршки третман (103). Лептинот исто така се продуцира и од амнионските клетки и се секретира во амнионската течност. Овој протеин исто така го експресира плацентарното ткиво, папочната врвца, феталното адипозно ткиво. Деведесет и пет проценти од лептинот кој што е продуциран во плацентата се пренесува во циркулацијата на мајката каде што промовира екцесивно добивање во тежина во текот на бременоста. Тој е покачен за време на физиолошка бременост и дискретно се покачува во текот на бременоста (103). Се создава и во гастроинтестиналниот систем, скелетните мускули, дојките, хипофизата, лимфоидното ткиво, во мезенхималните стем клетки и коските.

Лептинот има главна улога во регулацијата на целокупната глукозна хомеостаза (104). Лептинот игра улога на медијатор на ослободувањето на инсулинот од панкреатичните бета клетки (104). Постои позитивна корелација помеѓу директното и индиректното мерење на адипозноста со плазма концентрацијата на лептинот (105). Плазма лептинските концентрации не се афектирани од диететски мерки, високо корелираат со индексот на телесната маса, процентот на телесни масти и концентрацијата на инсулин во плазма и кај натхранети/обезни и кај жени со нормална телесна тежина. Се намалува паралелно со инсулинот после одржлив губиток на телесната тежина и се намалува повеќе кај натхранети/обезни отколку кај лица со нормална телесна тежина (105). Кај бремените жени како се променуваат резервите на масти кај мајката и глукозниот метаболизам лептинот се зголемува (106).

Нивоата на лептинот се зголемуваат континуирано во текот на бременоста и достигнуваат 25.8 ± 14.7 ng/mL во 38-40 гестациска недела. При породување концентрациите на летинот изнесувале 23.5 ± 15.4 ng/mL. Три дена после породување се забележал сериозен пад на нивото на лептин од 10.6 ± 6.0 ng/mL. Шест недели после породување нивото на лептинот во серумот на мајката изнесувал 13.8 ± 8.6 ng/mL. При раѓање нивоата на лептинот во серумот кај мајката биле значително повисоки отколку во папочната врвца. Во 6-8 недела од бременоста нивото на лептинот во серумот кај мајката сигнификантно корелирал со индексот на телесната маса. Како заклучок нивото на лептинот кај мајката континуирано се зголемува од 6-8 недела па се до 38-40 недела од бременоста, а пикот го достигнува во 28 гестациска недела (106). Нивоата на лептинот кај мајката драматично се намалуваат после породувањето. Шест недели после породувањето нивото на лептинот било споредливо со вредностите измерени на почетокот на бременоста.

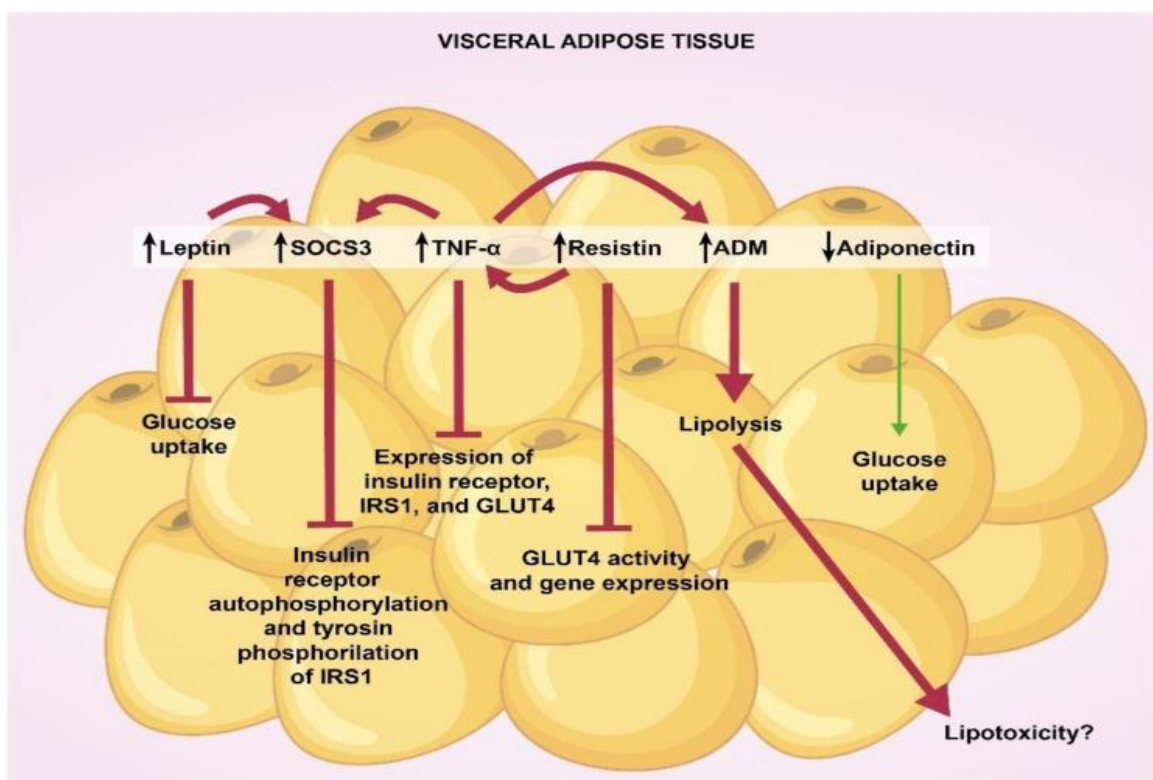
Лептинот игра важна улога во текот на бременоста и развојот на фетусот (106). Некои клинички студии имплицираат дека зголеменото ниво на лептинот во плазмата на мајката може да произлегува од зголемената инсулинска резистенција и хиперинсулинемија во втората половина на бременоста (107). Испитуван е лептинот во преекламсија која што е состојба на инсулинска резистенција и асоцијацијата помеѓу лептин и инсулин или инсулинската сензитивност за време на бременоста и после бременоста. Серумскиот лептин е покачен при екламсија. Инсулинот е важна детерминанта на серумскиот лептин кај преекламсија и кај нормотензивни жени и во текот на бременоста и во текот на пуерпериум. Хиперлептинемијата може да биде дел од инсулинската резистенција и кај жените со претходна преекламсија (107). Лептинот директно ја афектира инсулинската сензитивност преку регулирање на ефикасноста на инсулин посредуваниот глукозен метаболизам во скелетните мускули (108) и преку хепатална регулација на глуконеогенезата (109). Лептинот има акутен инхибиторен ефект на секрецијата на инсулинот (110). Концентрацијата на лептинот во плазмата била позитивно асоцирана со инсулинската резистенција кај мажите и небремените жени (111).

Нивото на лептинот (помеѓу $0.5-15.2$ ng/mL- за жени) и $0.5-12.5$ ng/mL за мажи- директно ја рефлектира количината на енергијата која што е депонирана во масното ткиво и е пропорционално на масата на масните.

Други состојби кои се асоцирани со хиперлептинемија се: неалкохолна стеатоза на хепарот, невро-дегенеративни заболувања, депресија, зголемен внес на храна, Rabson-Mendenhall синдром. При резистенција на лептин мозокот не одговара на лептинот. Одкако е константно стимулиран од лептинот не се добива чувство за полност или ситост. Тоа доведува до зголемен внес на храна иако истиот има депонирано резерви на енергија. Главен симптом на резистенција на лептин е константно чувство на глад и зголемен внес на храна. Главната состојба при хиполептинемија (ниско ниво на лептинот) се нарекува конгенитален дефицит на лептин, кој што е вродена генетска состојба која што превенира адипозното ткиво да создава лептин. Сето тоа резултира со класа 3 на обезност кај децата, хиперфагија и задоцнет пубертет. Исто така е асоциран со следниве состојби: чести бактериски инфекции, хиперинсулинемија, замастен хепар, дислипидемија, хипогонадотропен хипогонадизам (112).

При постоење на психијатриски состојби и изложеноста на антипсихотични лекови како olanzapine и risperidone е многу често асоцирана со добивање на телесна тежина и со развој на дијабетес. Но пред добивањето на телесната тежина, кај многу пациенти кои користат антипсихотични лекови се забележува покачување на нивото на

циркулирачкиот лептин. Антипсихотичните лекови индуцираат обезност и инсулинска резистенција. Хиперлептинемијата не само што се појавува пред добивањето на телесната тежина туку се покажало дека таа е директно задолжена за развојот на обезноста и метаболно асоцираните болести. При покачено ниво на лептинот со користењето на моноклонално лептин неутрализирачко антитело се превенира добивање во телесна тежина, се подобрува глукозната толеранција и се презервира масното ткиво и хепаталната функција. Хиперлептинемијата е таа која што доведува до обезност и метаболни завојувања при користење на антипсихотични лекови. Супресијата на лептинот би била идеално решение за редуцирањето на несаканите ефекти од употребата на антипсихотичните лекови (113).



Слика 2 .Ефект на висцералното масно ткиво и адипокинската секреција кај Гестациски дијабетес мелитус. Покаченото ниво на лептинот промовира инсулинска резистенција

1.2.3. Бетатрофин

Бетатрофинот (angiotensin-like protein 8- ANGPTL8), или познат како TD26, LPL инхибитор (lipasin) е хормон кој што бил откриен во 2004 година, во црниот дроб кај луѓето. Тој е секреторен протеин од 22 000 далтони и се состои од 198 аминокиселини.

Тој покрај тоа што бил секвенциониран во хепарот исто така е пронајден и во белото и во кафеното масно ткиво, како и во надбубрежната жлезда и интенстиналниот тракт кај глувците (114).

Тој има главна улога во липидниот метаболизам (115). Постои асоцијација помеѓу експресијата на бетатрофинот и серумскиот липиден профил, особено кај лицата со обезност и дијабетес. Стимулатори на бетатрофинот како што е инсулинот, тироидните хормони, ирисин и калоричен внес се обично релевантни на потрошувачката на енергија или на термогенезата. Нивото на серумските триглицериди и панкреатичната клеточна пролиферација се потенцијално подобро од бетатрофинот. Тој исто така функционира во инхибиција на липазната активност и во регулација на серумските триглицериди. (115). Улогата на бетатрофинот во регулацијата на липидниот метаболизам била потврдена во повеќе студии.

Во студијата на Fenzi и соработниците концентрациите на бетатрофин не се разликувале помеѓу слаби и морбидно обезни испитаници или помеѓу оние кои биле со дијагностициран дијабетес мелитус тип 2 или пак кои немале дијабетес. Бетатрофинот сигнификантно корелирал со плазма атерогените липиди вклучувајќи вкупен холестерол, ЛДЛ холестерол и аполипопротеинот В кај морбидно обезни пациенти и кај оние со дијабетес мелитус тип 2, но не и кај контролната група. Индивидите кои имале инсулинска резистенција и покачено ниво на холестерол $>5,2 \text{ mmol/L}$ имале сигнификантно покачени вредности на бетатрофин во споредба со оние кои имале вредност на холестеролот $<5,2 \text{ mmol/L}$. Бетатрофинот може да биде нов играч кај дисфункционалниот липиден метаболизам кој е асоциран со висок кардиоваскуларен ризик (116).

Бетатрофинот ја подобрува глукозната толеранција во тек на инсулинска резистенција, што е најверојатно резултат на зголемена пролиферација на панкреатичните бета клетки, ја зголемува бета клеточната маса и ја подобрува глукозната толеранција. Поради тоа евентуалниот третман со бетатрофин би можел да го замени третман со инсулин преку зголемување на бројот на ендогени инсулин продуцирачки клетки кај пациентите со дијабетес. (117).

Ќи и соработниците пронашле дека под влијание на бетатрофинот бројот на бета клетките се зголемува за 17 пати а нивниот квалитет се зголемува за 3 пати. Бетатрофинот кога ќе се ослободи во циркулацијата го зголемува квалитетот и квантитетот на бета клетката кога ќе се поврзе за непознати рецептори и тогаш зголемената експресија на бетатрофин ја подобрува глукозната толеранција и ја редуцира гликемијата на гладно (117).

Постои сигнификантна корелација помеѓу инсулинската резистенција и нивото на бетатрофинот. Тој е независен ризик фактор за прогресијата на гестацискиот дијабетес мелитус. Покачена концентрација на бетатрофинот во времето на поставувањето на дијагноза на гестацискиот дијабетес мелитус било асоцирано со повисок ризик од развојот на дијабетес мелитус тип 2 после породувањето. Бетатрофинот бил независен предиктор за постпарталниот дијабетес мелитус со висока специфичност (118).

Доколку се направи корелација помеѓу обезноста, инсулинската резистенција и липидниот метаболизам, обезноста се смета дека ја афектира експресијата на бетатрофинот. Неодамнешни студии прикажаа позитивна корелација помеѓу бетатрофинот и индексот на телесна маса. Но постојат некои неконзистентности во резултатите од студиите. Guo и соработниците рапортиле дека нивото на бетатрофинот било повисоки кај лицата со зголемена телесна тежина, отколку во контролната група, а

пак обезните испитаници покажале пониски нивоа од оние кои што биле со зголемена телесна тежина и контролната група (119). Fenzl и соработниците демонстрирале дека нема сигнификантна разлика во нивото на бетатрофинот помеѓу нормалната контролна група и групата на морбидно обезни (120). Ambrosi и соработниците заклучиле дека серумското ниво на бетатрофин е намалено кај обезните лица и редуциран кај обезност асоцираната инсулинска резистенција (121). Овие контрадикторни резултати може да се појават како резултат на неконтролираните варијабли кои што се поврзани со компликации од метаболните болести, како што е на пример полицистичниот оваријален синдром.

1.2.4. Висфатин (Namt)

Масното ткиво продуцира различни секреторни протеини (адипоцитокени) кои што имаат многу важна улога во метаболизмот. Висфатинот е понов изолиран адипоцитокен кој што се создава во висцералното масно ткиво и неговата експресија во плазмата се зголемува за време на развој на обезност. Висфатинот кореспондира со протеин претходно идентификуван како pre- B-cell colony –enhancing factor , или тоа е 52 килодалтонски цитокин, кој што е составен од 491 аминокиселина и се експресира во лимфоцитите со имуно-регулаторна активност. Откриен е во 2004 година. (122).

Тој е ендокрин, автокрин и паракрин пептид со многу функции, вклучително и подобрување на клеточната пролиферација, биосинтеза на никотинамид моно и динуклеотид и хипогликемичен ефект. Висфатинот се врзува за инсулинскиот рецептор, различно од инсулинот и предизвикува хипогликемија преку редуцирано ослободување на глукозата од клетките на хепарот и стимулирајќи глукозна утилизација во адипоцитите и миоцитите. Висфатинот е нагорно регулиран при хипоксија, инфламација и хипергликемија а пак тој е надолно регулиран од инсулинот, соматостатинот и статините. Овој хормон бил најден во цитоплазмата како и во јадрото на клетките и бил идентификуван во многу органи и ткива вклучително:

- Мозочните клетки (123)
- бубрежни гломерули (124)
- скелетни мускули (125)
- имуни клетки (126)
- кардиомиоцити (127)

Студијата на Xiao и соработниците испитувале експресија на висфатин и негова генетска мутација и клиничка сигнификантност кај лица кои имале трауматска повреда на мозокот. Серумското ниво на висфатинот кај лица кои што имале трауматска повреда на мозокот била сигнификантно повисока отколку во контролната група . Експресијата на висфатинот кај пациентите со трауматска повреда на мозокот била тесно поврзана со тежината на болеста (123).

Висфатинот е адипокин кој што може да ја подобри инсулинската резистенција кај обезните лица и има анти-дијабетичен ефект преку инсулинскиот рецептор.

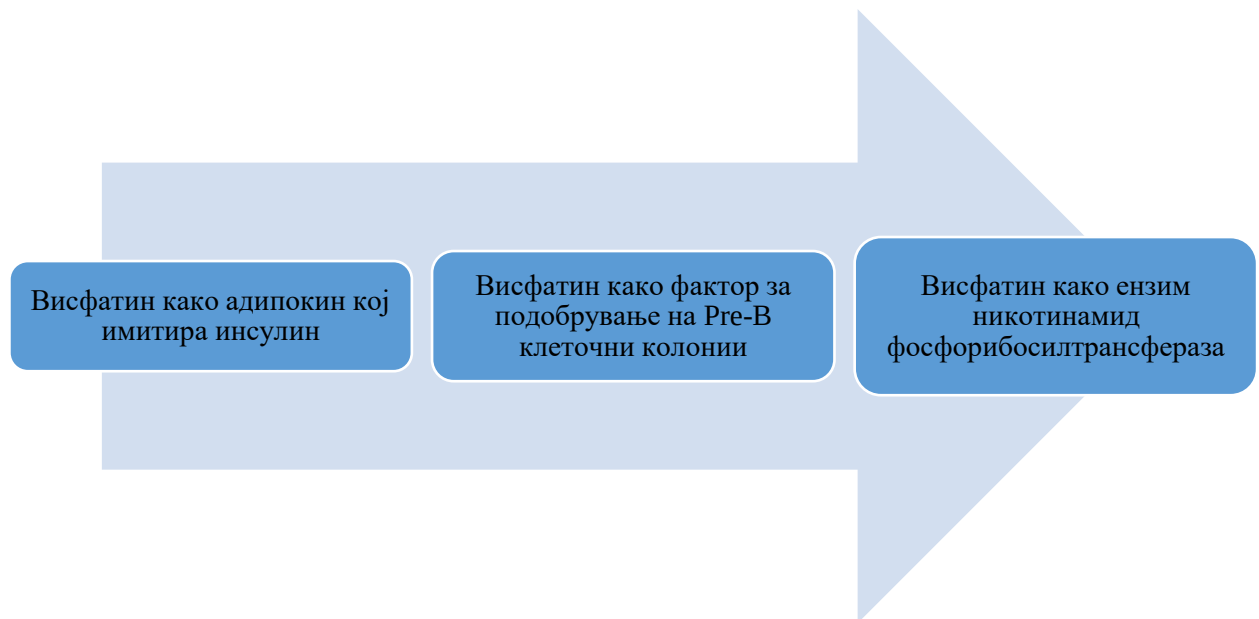
Висфатинот е адипокин кој што има улога во патогенезата на инсулинската резистенција и постои можност тој да се користи како биомаркер за детекција на инсулинската резистенција.

Во студијата на Kang и соработниците бил следен ефектот на висфатинот на дијабетичната нефропатија кај глумци кои имале дијабетес мелитус тип 2. Третманот со висфатин немал ефект на телесната тежина, на внесот на вода и храна, на уринарниот волумен, на шеќерот во крвта и на HbA1c. Висфатинот го подобрил HOMA IR, глюкоза толеранс тестот и инсулин толеранс тестот и го намалил нивото на плазма инсулин и висфатин, но не и нивото на адипонектин. Нивото на плазма триглицеридите и холестеролот биле исто така подобри со третманот со висфатин. Сигнификантно висфатинот ја намалил албуминуријата. Гломерулосклеротични промени и мезангијална експанзија во бубрегот била сигнификантно редуцирана. Висфатинот ја инхибира експресијата на проинфламаторните и профибротските цитокини како MCP-1, TGFβ1, тип IV колаген и PAI-1. Заклучокот е дека висфатинот може да има протективен ефект кај дијабетична нефропатија без хипогликемиски ефект (124).

Висфатин, претставува секреторна форма на NAMPT (никотинамид фосфорибозил-трансфераза), ензим кој е одговорен за првиот чекот во конверзијата на nicotinamide во nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) кај цицачите, и има клучна улога во секрецијата на инсулин од бета клетките на панкреасот. Вежбањето и физичката активност ја подобрува експресијата на NAMPT, како потенцијален механизам кој што води до зголемена митохондријална содржина во мускулот. Атлетите имаат два пати повисока експресија на скелетен мускулен NAMPT протеин компарирано со лицата кои имаат седентарен начин на живот, необезните лица и лицата со дијабетес мелитус тип 2. Резултатите демонстрираат дека вежбањето ја зголемува експресијата на NAMPT во скелетните мускули и NAMPT корелира со митохондријалната содржина (125).

Dahl и соработниците сугерираат дека висфатинот треба да се смета како инфламаторен медијатор, локализиран на макрофагите, во рамките на нестабилни атеросклеротични лезии, кои што играат потенцијална улога во дестабилизација на плаките.

Тој има антиапоптоична активност и има регулаторна улога во инфламацијата. (126). Висфатинот како инсулински миметик која ја редуцира глюкозата, ја зголемува цитокинската продукција и ја индуцира ангиогенезата. Забележана е и експресија на висфатинот во кардиомиоцитите преку P38 MAPK патот во присуство на висока концентрација на глюкозата (127).



Слика 3- Патот на висфатинот од инсулин- миметик до ензим (nicotinamide phosphoribosyltransferase)

Висфатинот (NAMPT) со неговите две изоформи , екстрацелуларната (eNAMPT) и интрацелуларната (iNAMPT) форма , е круцијален за NAD биосинтезата, со повисока активност на екстрацелуларната форма. NAD е потребна за повеќе процеси, вклучувајќи метаболни процеси, глукозо-стимулирачка инсулинска секреција, клеточно преживување, клеточна циклична контрола и апоптоза (128). Покачени нивоа на висфатин се поврзани со зголемени нивоа на инфламаторни маркери како IL-6, IL-8, C-реактивен протеин и моноцитно хемотактичен протеин-1 (129).

Во студијата на Оки и соработниците е проценета асоцијацијата на концентрацијата на висфатин во серумот и концентрацијата на IL-6 и C-реактивниот протеин, познати како маркери за системска инфламација. Исто така била испитувана врската помеѓу овие серумски концентрации и инсулинската резистенција. Биле следени 295 Јапонски Американци кои што живееле на Хаваи -126 мажи и 169 жени. Било мерено серумското ниво на висфатин, IL-6 и CRP и бил искалкулиран Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA IR)- Проценка на моделот на хомеостаза за отпорност на инсулин- како маркер за инсулинската резистенција. Серумските нивоа на висфатинот биле позитивно корелирани со серумското ниво на IL-6 и делумно поврзано со серумското ниво на CRP, но не и со HOMA IR кај Јапонските Американци. Овој резултат индицира дека висфатинот може да го рефлектира инфламаторниот статус (129).

Висфатинот *in vitro* предизвикува ендотелијална дисфункција и васкуларна инфламација (130).

Покачени нивоа на висфатин се асоцирани со инсулинска резистенција и дијабетес мелитус тип 2. Во студијата на Chen и соработниците е следено дали нивото на висфатинот е алтерирано кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2. Покрај

висфатинот било мерено нивото и на адипонектин и резистин кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и лица кои што немале дијабетес. Биле испитувани 61 пациент со дијабетес мелитус тип 2 и 59 пациенти кои што немале дијабетес. Покачена концентрација на висфатин била независно и сигнификантно асоцирана со дијабетес мелитус тип 2. Висфатинот може да игра улога во патогенезата на дијабетес мелитус тип 2 (131).

Исто така покачени нивоа на висфатин биле забележани и кај пациентите со метаболен синдром во студијата на Filippatos и соработниците (132).

Била направена мета-анализа за да се евалуира нивото на висфатинот кај пациентките со полицистичен оваријален синдром (133). Била следени 1341 пациентка со дијагностициран полицистичен оваријален синдром и сигнификантно покачени нивоа на висфатин биле забележани кај пациентките со полицистичен оваријален синдром во споредба со контролната група (133).

Висфатинот заедно со адипокиноот васпин и апелин играат важна улога во регулацијата на васкуларните нарушувања. Студијата на Yu и соработниците евалуирале дали концентрациите на васпин, апелин и висфатин биле асоцирани со ризикот од мозочен удар. Студијата индицирала дека покачено ниво на васпин, апелин и висфатин може да биде поврзано со ризикот од мозочен удар (134).

Mahmood и соработниците ја евалуирале асоцијацијата на серумскиот висфатин кај пациенти со хронична бубрежна болест секундарно на дијабетична нефропатија и компарирале со пациенти со хронична бубрежна болест секундарно со други ризик фактори. Концентрацијата на висфатинот бил сигнификантно повисок кај пациентите со хронична бубрежна болест компарирано со контролната група. Немало сигнификантна разлика во концентрацијата на висфатинот помеѓу пациентите кои што биле со хронична бубрежна слабост во групата со и без дијабетес. Во оваа кохортна студија била конфирмирана асоцијацијата на висфатинот со хроничната бубрежна болест (135).

2. МОТИВ

Знаејќи што претставува гестацискиот дијабетес мелитус како болест и кои компликации ги дава (кај мајката и кај плодот) ме натера да истражувам повеќе во оваа насока. Бројот на пациентки кои се дијагностицираат се повеќе расте како во Р. С. Македонија, така и низ светот, а се очекува овој тренд да продолжи уште повеќе во иднина.

Можноста со биомаркерите- адипонектин, лептин ,бетатрофин и висфатин (кои во нашата држава не се користат како рутински тестови) да се постави дијагноза на гестациски дијабетес беше мотивот да го започнам токму ова истражување.

Со навременото дијагностицирање на гестацискиот дијабетес ќе се почне навреме со интервенција- промени во начинот на живот-диета, зголемена физичка активност или фармаколошка интервенција доколку е потребно.

3. ЦЕЛИ

Примарна цел

Да се процени сензитивноста, специфичноста и предикативниот потенцијал на адипонектинот, лептинот, бетатрофинот и висфатинот како биомаркери за гестациски дијабетес мелитус (ГДМ).

Секундарна цел

- Да се испита дали постои корелација помеѓу биомаркерите –адопонектин, лептин, бетатрофин и висфатин со индексот на телесната маса- БМИ ($\text{кг}/\text{м}^2$) кај пациентките со нормална телесна тежина, со прекумерна телесна тежина и кај обезните пациентки со и без гестациски дијабетес.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

4.1 Дизајн на студијата

Типот на студијата е - **проспективна, неинтервенциска, контролирана студија**, во која беа поделени пациентките во две групи. Во студијата беа вклучени вкупно 100 гравидни пациентки, на возраст од 18-46 години, спонтано забременети и со *in vitro* фертилизација. Пациентките беа следени 2 години.

Истражувањето започна после добиена согласност од Стручниот колегиум на ЈЗУ УК за Ендокринологија, дијабетес и болести на метаболизмот. Студијата беше исто така одобрена и од Етичката Комисија на Медицинскиот Факултет, Универзитет “Св. Кирил и Методиј” во Скопје.

Истражувањето се спроведе на Универзитетската Клиника за Ендокринологија, дијабетес и болести на метаболизмот, Скопје, каде беше извршен преглед, селекција и следење на пациентките. Постоеше соработка со ЈЗУ Институт за медицинска и експериментална Биохемија, Медицински факултет- Скопје, каде беше извршена лабораториска изработка на предикторите-адипонектин, лептин, бетатрофин и висфатин.

Во изборот на пациентките не влијаеше нивната раса, етничка припадност или социо-економски статус.

При истражувањето се придржувавме до критериумите за Основна добра клиничка пракса, Законот за здравствена заштита на Република С. Македонија и Законот за правата на пациентите на Република С. Македонија.

Селекцијата на пациентите се вршеше врз основа на потпишана информирана согласност, како и примената на критериуми за вклучување и исклучување од студијата.

4.2 Примерок

Во студијата беа вклучени вкупно 100 пациенти, на возраст од 18-46 години а со оглед на тоа што студијата се водеше на гравидни пациентки сите беа од женски пол. Од нив 19 пациентки беа дијагностицирани со гестациски дијабетес и ја сочинуваа **испитуваната група**. 59 пациентки имаа уреден орален глукоза толеранс тест и ја сочинуваа **контролната група**. Десет пациентки во текот на првиот триместар имаа спонтан абортус. Шест пациентки имаа предвремено породување во текот на третиот триместар и кај нив не беше завршена третата визита и практично не беше завршено испитувањето. Шест пациентки не се јавија на редовните закажани прегледи после првата визита и не влегоа во понатамошните испитувања.

4.3. Критериуми за вклучување во студијата :

Во студијата беа вклучени:

- Гравидни пациентки
- Возраст 18-46 години
- Спонтано забременети и со *in vitro* фертилизација

4.4 Критериуми за исклучување во студијата :

Во студијата не беа вклучени:

- Помалку од 18 години и повеќе од 46 години
- Претходно постоечки Дијабетес мелитус тип 1 , Дијабетес мелитус тип 2 или предијабетес
- Историја за прееклампсија
- Постоечка ретинопатија, нефропатија
- Неконтролирана артериска хипертензија
- Анамнеза за активна малигна болест последните 5 години
- Акутна или хронична инфективна патологија
- Ако пациентката сака да се откаже од студијата
- Системски болести и третман со кортикостероиди во последните 6 месеци

4.5. Процедури и постапки

При селекција на пациентките беше потпишана информирана согласност за учество во студијата, како и беа применети критериуми за вклучување и исклучување на пациентките од студијата. Беше земена венска крв која опфати проверка на стандарните анализи- триглицериди, холестерол, ХДЛ, ЛДЛ, инсулин, гликемија на гладно, ХбА1ц, Вит.Д. Исто така беше земена венска крв за проверка на биомаркерите- адипонектин, лептин, бетатрофин и висфатин.

Иницијалната визита (во првиот триместар на бременоста, од 5-12 гестациска недела) се состоеше од:

- ❖ Општ преглед, анамнеза и статус (клинички преглед) , мерење на телесна тежина, висина и пресметка на индексот на телесната маса- BMI (кг/м²)
- ❖ Гликемија на гладно, инсулинемија на гладно, HbA1c
- ❖ Пресметан Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA IR)- Проценка на моделот на хомеостаза за отпорност на инсулин
- ❖ Детален липиден статус (триглицериди, холестерол, ХДЛ, ЛДЛ)
- ❖ Вит.Д
- ❖ Адипонектин, лептин, бетатрофин, висфатин

ОГТТ со 75 грама глюкоза беше направен од 24-28 ГН (во вториот триместар на бременоста и втората визита). Кај сите испитанички беше земена венска крв за испитување на инсулин, гликемија на гладно, HbA1c, Вит.Д, триглицериди, холестерол, ХДЛ, ЛДЛ.

Оние кои беа со позитивен ОГТТ беа вклучени во **испитуваната група**. Останатите кои беа со уреден ОГТТ ја сочинуваа **контролната група**.

Во третиот триместар повторно беше земена венска крв за испитување на дијагностичките биомаркери -adiponectin, leptin, betatrophin, visfatin . Беше земена венска крв за испитување на инсулин, гликемија на гладно, HbA1c, Вит.Д, триглицериди, холестерол, ХДЛ, ЛДЛ.

Студија за улогата на предиктивните и дијагностички биомаркери- адипонектин, лептин бетатрофин и висфатин за рана дијагноза на гестациски дијабетес			
	При вклучување		
Критериуми за вклучување/исклучување	X		
Визити	Прва визита	Втора визита	Трета визита
	(5-12 –та гестациска недела)	(24-28 –ма гестациска недела)	(од 28-40-та гестациска недела)
Демографски податоци	X		
Медицинска историја	X	X	X
Телесна висина (cm)	X	X	X
Телесна тежина (кг)	X	X	X
BMI (kg/m ²)	X	X	X

Лабораториски анализи (инсулин, гликемија на гладно, HbA1c, Вит.Д, триглицериди, холестерол. ХДЛ, ЛДЛ)	X	X	X
ОГТТ		X	
Адипонектин, лептин, бетатрофин, висфатин	X		X

Табела 1. за студијата – План за визити и активности

Примероците на венска крв се правеа после 12h гладување.

Крвта се собиравше преку венепункција на периферните крвни садови во посебни епрувети- Vacutainer CAT 6-ml PET со антикоагуланс за мерење на специфичните маркери адипонектин, лептин, бетатрофин и висфатин. Серумските и плазма примероците се замрзнуваа на температура од -80 C се до моментот на анализа.

Венска крв за одредување на биомаркерите за гестациски дијабетес се земаа на почеток на студијата (прв триместар) кај сите пациентки. Исто така венска крв за одредување на биомаркерите за гестациски дијабетес се земаа и во третиот триместар на бременоста.

Со цел одредување на биомаркерите, венската крв беше доставена до Институтот за медицинска и експериментална Биохемија, Скопје, каде по центрифугирањето, плазмата беше поделена во аликвоти и смрзната на соодветна температура. Нивоа на адипонектин, лептин, бетатрофин и висфатин беа одредени користејќи enzume – linked immunosorbent assay (ELISA) китови. Останатите горенаведени лабораториски испитувања се правеа во првиот, вториот, третиот триместар од бременоста во ендокринолошката лабораторија на ЈЗУ УК за Ендокринологија, Дијабетес и болести на метаболизмот, Скопје.

Сите пациентки после направените иследувања се јавуваа на контрола со резултатите на закажан термин.

4.6. Методи

- Општиот преглед, мерење на телесна тежина и висина беше изведувано на Кл. За Ендокринологија, дијабетес и болести на метаболизмот

- Биохемиските анализи-триглицериди, холестерол, ХДЛ, ЛДЛ, Vit. D, инсулин , гликемија, HbA1c, беа направени во Ендокринолошката лабораторија на Кл. За Ендокринологија, дијабетес и болести на метаболизмот.
- Анализите адипонектин, лептин, бетатрофин и висфатин беа направени на Институт за медицинска и експериментална Биохемија, Медицински факултет-Скопје.

4.7 Биохемиски параметри и апаратура

- **Гликоза во серум (GLUC2)** – Беше користена ензиматска метода со хексокиназа за квантитативна детерминација на концентрација на глукоза во серум или плазма на биохемиски анализатор Cobas C 111. Вредностите беа изразени во mmol/L. Референтните вредности изнесуваат 3,5-5,6mmol/L.
- **HbA1c (Tina –quant Hemoglobin A1c Gen 3- Whole blood and hemolysate Application)** - In vitro тест за квантитативна детерминација на Hemoglobin A1c во полна крв и во хемолизат припремен од полна крв, на биохемиски анализатор Cobas C 111. Корисен е во долгорочна контрола на нивото на глукоза кај пациенти со дијабетес. Исто така, овој тест може да се користи како помош при дијагностика на дијабетес, но и за идентификување на пациенти кои се со ризик да развијат дијабетес. Референтни рамки: нормален наод < 5,7 %, предијабетес 5,7-6,5%, дијабетес >6,5%.
- **Инсулин во серум** се одредуваше со методата ECLIA на автоматизиран имунолошки анализатор Rosche 411 и вредностите се изразуваат во pmol/L.Референтните вредности изнесуваат 3-17 Uu/m.
- **Пресметување на ХОМА- ИР по формула:** гликемија (mmol/L) x инсулинемија /22.5
- **Vitamin D total (25- hydroxyvitamin D)-** електрохемилуминисцентна метода на автоматизиран анализатор Rosche 411. Референтните вредности изнесуваат 20-44 ng/mL.
- **Триглицериди-** ензимска метода за квантитативно одредување на триглицериди во хуманиот серум или плазма на принцип на колориметрија на биохемиски анализатор COBAS C 111. Вредностите беа изразени во mmol/L. Референтните вредности изнесуваат < 2mmol/L.
- **Вкупен холестерол- CHOD-PAP** ензимска метода за квантитативно одредување на концентрација на вкупен холестерол во серум или плазма на биохемиски анализатор COBAS C 111. Вредностите беа изразени во mmol/L.Референтните вредности изнесуваат <5,5 mmol/L.

- **ХДЛ холестерол**- квантитативно одредување на HDL холестерол во хуманиот серум или плазма на биохемиски анализатор COBAS C 111. Вредностите беа изразени во mmol/L. Референтните вредности изнесуваат 0,9-2,0 mmol/L.
- **ЛДЛ холестерол**-квантитативно одредување на LDL холестерол во хуманиот серум или плазма на биохемиски анализатор COBAS C 111. Вредностите беа изразени во mmol/L. Референтните вредности изнесуваат 2,2-3,7 mmol/L.

4.8. Биохемиска обработка на Адипонектин, Лептин, Бетатрофин и Висфатин

4.8.1 Адипонектин

Комерцијалниот ELISA Kit- ab 599968- Adiponectin Human ELISA кит од фирмата Abcam беше применет за квантитативно одредување на концентрацијата на адипонектин според упатствата дадени од производителот.

Материјали кои ги содржи китот:

- Adiponectin Microplate (12x8 wells)
- 20X Wash Buffer
- Recombinant Human Adiponectin Standard
- Assay Diluent A
- 5X Assay Diluent B
- Assay Diluent C
- Biotinylated anti-Human Adiponectin
- 80X HRP (Horseradish peroxidase)-Streptavidin Concentrate
- TMB (3,3',5,5 tetramethylbenzidine) One-Step Substrate Reagent
- Stop Solution

Принцип на ELISA методата

Стандардите и примероците се пипетираат во бунарчињата кои се обложени со примарно антителио кон хуманиот адипонектин. Бунарчињата се плакнат и се додава биотин-обележано анти-адипонектин антителио. По плакнење и отстранување на неврзаното биотин-обележано анти-адипонектин антителио, се додава HRP- конјугиран стрептавадин во бунарчињата. Следи повторно плакнење на бунарчињата. Се додава TMB супстрат во бунарчињата и се развива сина боја пропорционална на концентрацијата на врзаниот адипонектин. Се додава стоп -растворот при што се менува бојата од сина во жолта. Интензитетот на обојувањето се мери на 450 nm.

Подготовка на реагенсите:

Непосредно пред употребата, реагенсите се поставуваат на собна температура со цел реагенсите да се адаптираат на температурните услови во лабораторијата.

Подготовка на стандардите:

Основниот стандард (Stock standard) беше со концентрација од 50 ng/mL. Од него се правеше серија на разредувања. Беа поставени осум стандарди во дупликат за изработка на стандардната крива од која се пресметуваа концентрациите на примероците.

Подготовка на примероците:

Не беше потребно претходно разредување на примероците.

Протокол:

Се пипетира 100 μ L стандард или примерок во соодветно бунарче



Се инкубира на собна температура 2.5 часа



Се плакне 4X секое бунарче со 300 μ L 1x пуфер за плакнење (1X Wash Buffer)



Се додава 100 μ L 1X Biotinylated Adiponectin Detection Antibody



Се инкубира 1 час



Се плакне 4X секое бунарче со 300 μ L 1x пуфер за плакнење (1X Wash Buffer)



Се додава 100 μ L 1X HRP-Streptavidin solution



Се инкубира 45 минути



Се плакне 4X секое бунарче со 300 μ L 1x пуфер за плакнење (1X Wash Buffer)



Се додава 100 μ L TBM Substrate Reagent



Се инкубира 30 минути



Се додава 50 μ L Стоп раствор



Се чита апсорбанцата на 450 nm

Мерењата без извршени на биохемискиот анализатор Awareness Technology Inc. Chem Well 2910 Chemistry Analyzer кој последува и ELISA модул. Стандардите од реден број 1-8 беа анализирани во дупликат. Апсорбанците на стандардите и на примероците беа измерени на бранова должина од 450 nm.

4.8.2 Лептин

Комерцијалниот ELISA Kit- ab 179884 - Human Leptin SimpleStep ELISA кит од фирмата Abcam беше применет за квантитативно одредување на концентрацијата на лептин според упатството дадено од производителот .

Материјали кои ги содржи китот:

- Anti-tag coated Microplate (12x8 well strips)
- Human Lepin Capture Antibody 10X
- Human Leptin Detector Antibody 10X
- Human Leptin Lyophilized Recombinant Protein
- Antibody Diluent 4BI
- Wash Buffer PT 10X
- TMB Development Solution
- Stop Solution
- Sample Diluent

Принцип на ELISA методата

Се користат афинитетно врзувачко антитело и конјугирано детектирачко антитело кое се врзува со лептинот од примерокот. Овој комплекс (врзувачко антитело/аналит/детектирачко антитело) е имобилизиран за анти-tag антителото на сидовите на бунарчињата. По инкубација следи плакнење и отстранување на неврзаниот материјал, Се додава TMB супстрат во бунарчињата и во тек на инкубацијата се

разградува под дејство на HRP, при што се развива сина боја пропорционална на концентрацијата на врзаниот лептин. Се додава стоп -растворот при што се менува бојата од сина во жолта. Интензитетот на обојувањето се мери на 450 nm.

Подготовка на реагенсите:

Непосредно пред употребата, реагенсите се поставуваат на собна температура (18-25 °C) со цел реагенсите да се адаптираат на температурните услови во лабораторијата.

Подготовка на стандардите:

Основниот стандард (Stock standard) беше со концентрација од 20.000 pg/mL. Од него се правеше серија на разредувања. Беа поставени осум стандарди во дупликат за изработка на стандардната крива од која се пресметуваа концентрациите на примероците.

Подготовка на примероците:

Сите плазма примероци беа разредени во однос 1: 10 со дилуентот од китот.

Протокол:

Се пипетира 50 μ L стандард или примерок во соодветно бунарче

⇓

Се додава 50 μ L коктел од врзувачко и детектирачко антитело

⇓

Се инкубира на собна температура 1 час

⇓

Се плакне 3x секое бунарче со 350 μ L 1x пуфер за плакнење (1X Wash Buffer)

⇓

Се додава 100 μ L TMB раствор за развивање на боја

⇓

Се инкубира 10 минути

⇓

Се додава 100 μ L Стоп раствор



Се чита апсорбанцата на 450 nm

Мерењата без извршени на биохемискиот анализатор Awareness Technology Inc. Chem Well 2910 Chemistry Analyzer кој последува и ELISA модул. Стандардите од реден број 1-8 беа анализирани во дупликат. Апсорбанците на стандардите и на примероците беа измерени на бранова должина од 450 nm.

4.8.3 Бетатрофин

Комерцијалниот ELISA Kit- Human ANGPTL8/ Betatrophin ELISA кит од фирмата LS Bio, Cat. No. LS-F24242, беше применет за квантитативно одредување на концентрацијата на бетатрофин според упатствата дадени од производителот.

Материјали кои ги содржи китот:

- Coated 96-well Strip Plate
- Standard (Lyophilized)
- Reference Standard and Sample diluent
- Biotinylated Detection Antibody (100X)
- Biotinylated Detection Antibody Diluent
- Wash Buffer (25X)
- HRP (Horseradish peroxidase)-Conjugate (100X)
- HRP (Horseradish peroxidase) Conjugate Diluent
- TMB (3,3',5,5 tetramethylbenzidine) One-Step Substrate Reagent
- Stop Solution

Принцип на ELISA методата

Стандардите и примероците се пипетираат во бунарчињата кои се обложени со таргет-специфично врзувачко антитело. Се врзува таргет антигенот за врзувачкото антитело. Неврзаниот стандард или примерок се плакне од бунарчињата. Се додава биотин-конјугирано детектирачко антитело кое се врзува за врзаниот (captured) антиген. По плакнење и отстранување на неврзаното биотин-конјугирано антитело, се додава Avidin-HRP (horseradish peroxidase) конјугат кој се врзува за биотинот во бунарчињата. Следи повторно плакнење на бунарчињата за отстранување на неврзаниот Avidin-HRP конјугат. Се додава TMB супстрат во бунарчињата кој реагира со HRP ензимот и се развива сина боја пропорционална на концентрацијата на врзаниот бетатрофин. Се

додава стоп –раствор (сулфурна киселина) при што се менува бојата од сина во жолта. Интензитетот на обојувањето се мери на 450 nm.

Подготовка на реагенсите:

Непосредно пред употребата, реагенсите се поставуваат на собна температура со цел реагенсите да се адаптираат на температурните услови во лабораторијата.

Подготовка на стандардите:

Основниот стандард (Stock standard) беше со концентрација од 8000 pg/mL. Од него се правеше серија на разредувања. Беа поставени осум стандарди во дупликат за изработка на стандардната крива од која се пресметуваа концентрациите на примероците.

Подготовка на примероците:

Не беше потребно претходно разредување на примероците.

Протокол:

Се пипетира 100 μ L стандард или примерок во соодветно бунарче

⇓

Се инкубира на 37⁰C 1.5 час

⇓

Се додава 100 μ L 1X Biotinylated Detection Antibody

⇓

Се инкубира на 37⁰C 1 час

⇓

Се плакне 3X секое бунарче со 300 μ L Wash Buffer

⇓

Се додава 100 μ L 1X HRP-Conjugate

⇓

⇓

Се инкубира на 37⁰C 30 мин

⇓

Се плакне 5X секое бунарче со 300 μ L Wash Buffer



Се додава 90 μ L TBM Substrate Reagent



Се инкубира на 37°C 15 минути



Се додава 50 μ L Стоп раствор



Се чита апсорбанцата на 450 nm

Мерењата без извршени на биохемискиот анализатор Awareness Technology Inc. Chem Well 2910 Chemistry Analyzer кој последува и ELISA модул. Стандардите од реден број 1-8 беа анализирани во дупликат. Апсорбанците на стандардите и на примероците беа измерени на бранова должина од 450 nm.

4.8.4 Висфатин

Комерцијалниот ELISA Kit- Human Visfatin од фирмата Biovendor, Cat. NoRAG004R, беше применет за квантитативно одредување на концентрацијата на висфатин според упатствата дадени од производителот.

Материјали кои ги содржи китот:

- Coated Strip Plate (6x16)
- Human Visfatin Standard (Lyophilized)
- Detection Antibody (100X)
- Wash Buffer (10X)
- ELISA Buffer
- HRP (Horseradish peroxidase)-Conjugate (100X) (HRP Conjugated antirabbit IgG)
- TMB (3,3',5,5 tetramethylbenzidine) One-Step Substrate Solution
- Stop Solutionи

Принцип на ELISA методата

Стандардите и примероците се пипетираат во бунарчињата кои се обложени со моноклонални антитела специфични за Nampt. Се врзува таргет антигенот за врзувачкото антитело. Неврзаниот стандард или примерок се плакне од бунарчињата. Се додава прочистено поликлонално антитело специфично за Nampt (детектирачко

антитело). По плакнење и отстранување на неврзаното поликлонално антитело, се додава анти-зајачки IgG конјугиран со HRP (horseradish peroxidase). Следи повторно плакнење на бунарчињата за отстранување на неврзаниот IgG-HRP конјугат. Се додава ТМВ (3,3',5,5 tetramethylbenzidine) супстрат во бунарчињата кој реагира со HRP ензимот и се развива сина боја. Се додава стоп –реагенс (сулфурна киселина) при што се менува бојата од сина во жолта. Интензитетот на обојувањето се мери на 450 nm и е директно пропорционално со концентрацијата на Nampt во примероците.

Подготовка на реагенсите:

Непосредно пред употребата, реагенсите се поставуваат на собна температура со цел реагенсите да се адаптираат на температурните услови во лабораторијата.

Подготовка на стандардите:

Основниот стандард (Stock standard) беше со концентрација од 16 ng/mL. Од него се правеше серија на разредувања. Беа поставени осум стандарди во дупликат за изработка на стандардната крива од која се пресметуваа концентрациите на примероците.

Подготовка на примероците:

Не беше потребно претходно разредување на примероците.

Протокол:

Се пипетира 100 μ L стандард или примерок во соодветно бунарче

⇓

Се инкубира преку ноќ на 4⁰C

⇓

Се плакне 3X секое бунарче со 300 μ L Wash Buffer (1X)

⇓

Се додава 100 μ L Detection Antibody

⇓

Се инкубира 1 час на 37⁰C

⇓

Се плакне 3X секое бунарче со 300 μ L Wash Buffer (1X)

⇓

Се додава 100 μ L 1X HRP-anti rabbit IgG Conjugate



Се инкубира на 37°C 60 мин



Се плакне 5X секое бунарче со 300 μ L Wash Buffer (1X)



Се додава 100 μ L TBM Substrate Reagent



Се инкубира на собна температура 10 минути



Се додава 100 μ L Стоп раствор



Се чита апсорбанцата на 450 nm

Мерењата без извршени на биохемискиот анализатор Awareness Technology Inc. Chem Well 2910 Chemistry Analyser кој последува и ELISA модул. Стандардите од реден број 1-8 беа анализирани во дупликат. Апсорбанците на стандардите и на примероците беа измерени на бранова должина од 450 nm.

5. Статистичка анализа

Статистичката обработка на податоците добиени во текот на истражувањето беше направена во статистичкиот програм SPSS for Windows 17.0. За тестирање на дистрибуцијата на податоците беа користени Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk's W тестот, како и мерките на skewness и kurtosis.

Атрибутивните (квалитативни) податоци се прикажани со дистрибуции на фреквенции, а нумеричките (квантитативни) податоци со просек, минимални и максимални вредности, медијана со интерквартилен ранг, во зависност од дистрибуцијата на податоците.

Споредувањето на пациентките со/без гестациски дијабетес и на групите пациентки во однос на Индексот на телесна маса беше направено со непараметарски и параметарски тестови за две и повеќе независни групи (Chi square test, Fischer exact test, Student t-test for independent samples, Mann-Whitney Z test, Analysis of Variance – post hoc Tukey honest test, Kruskal-Wallis ANOVA test).

Логистичка регресиона анализа беше користена за детерминирање на независните сигнификантни предиктори за гестациски дијабетес, со пресметување на Однос на превага (Odd ratio), и 95% CI..

Во истражувањето беше користена ROC анализа за да се одреди дискриминаторската способност на дијагностичките биомаркери во разграничување на гравидни пациентки со/без гестациски дијабетес.

За утврдување на статистичка значајност ќе биде користено ниво на сигнификантност од $p < 0.05$.

6. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата беа вклучени 100 испитанички, гравидни пациентки од Универзитетска Клиника за Ендокринологија, спонтано забременети и со *in vitro* фертилизација.

Кај 19 пациентки (24.68%) во текот на вториот триместар (24-28 гестациска недела) беше дијагностициран гестациски дијабетес и овие пациентки ја претставуваа испитуваната група (ИГ). Останатите 58 пациентки (75.32%) се без гестациски дијабетес и ја сочинуваа контролната група (КГ).

Пациентките од испитуваната и контролна група беа хомогени во однос на возраста. Просечната возраст на пациентките со гестациски дијабетес беше 31.7 ± 3.9 година, 30.5 ± 4.4 години беше просечната возраст на пациентките без гестациски дијабетес, разликата не беше статистички сигнификантна ($p=0.13$). (табела 2).

Табела 2. Возраст на пациентките – ИГ / КГ

групи	Возраст /години			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
ИГ	19	31.7 ± 3.9	24 – 39	t=1.53 p=0.13
КГ	58	30.5 ± 4.4	20 – 39	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test)

Бремените жени од испитуваната група имаа сигнификантно поголема телесна тежина ($p=0.0029$); 83.42 ± 13.9 и 71.64 ± 14.6 кг имаа просечна телесна тежина, соодветно пациентките со/без гестациски дијабетес. (табела 3, слика 4)

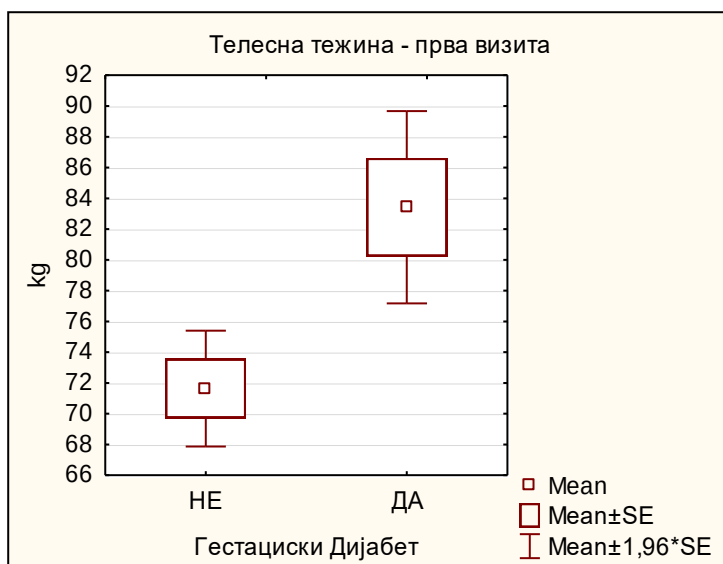
Табела 3. Телесна тежина на пациентките – ИГ / КГ

групи	Телесна тежина/ кг			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
ИГ	19	83.42 ± 13.9	52 – 105	t=3.08 **p=0.0029
КГ	58	71.64 ± 14.6	50 – 113	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test)

**sig $p<0.01$



Слика 4. Графички приказ на просечна телесна тежина на прва визита – ИГ/КГ

Индексот на телесна маса во првиот триместар имаше просечна вредност од 31.53 ± 4.7 kg/m^2 во ИГ, 26.43 ± 5.3 kg/m^2 во КГ, разликата од просечни 5.1 kg/m^2 беше статистички сигнификантна, за $p=0.00045$. Пациентките со гестациски дијабетес имаа значајно поголем Индекс на телесна маса во првиот триместар. (табела 4, слика 5)

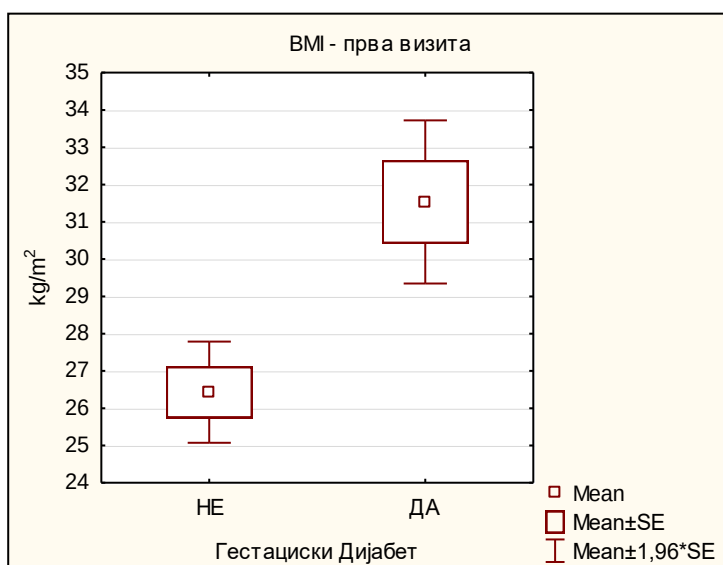
Табела 4. Индекс на телесна маса на пациентките на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
групи	BMI (kg/m^2)			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
ИГ	18	31.53 ± 4.7	21.4 – 39.1	$t=3.67$
КГ	58	26.43 ± 5.3	18.5 – 40.6	*** $p=0.00045$

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test)

***sig $p<0.0001$



Слика 5. Графички приказ на просечен BMI на прва визита – ИГ/КГ

Статистичка сигнификантна разлика се потврди меѓу двете групи и во однос на споредбата на одделните категории ВМІ во првиот триместар ($p=0.00016$). (табела 5)

Бремените жени со гестациски дијабетес имаа сигнификантно поретко ВМІ од 18 до 24.9 kg/m^2 (5.56% vs 50%, $p=0.0006$), слична беше застапеноста на бремени жени со/без гестациски дијабетес со ВМІ од 25 до 24.9 kg/m^2 (27.78% vs 29.31%, $p=0.9$), бремените жени со гестациски дијабетес имаа сигнификантно почесто ВМІ од 30 kg/m^2 и повисоко (66.67% vs 20.69%, $p=0.0002$). (табела 5)

Табела 5. Индекс на телесна маса по категории на пациентките на прва визита – ИГ / КГ

прва визита					
ВМІ (kg/m^2)	групи			p-level	
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)		
18 – 24.9	30	1 (5.56)	29 (50)	Fisher's exact *** $p=0.00016$	*** $p=0.0006$
25 – 29.9	22	5 (27.78)	17 (29.31)		$p=0.9$
30>	24	12 (66.67)	12 (20.69)		*** $p=0.0002$

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test)

***sig $p<0.0001$

Во третиот триместар во ИГ просечниот ВМІ изнесуваше $34.14 \pm 4.1 \text{ kg/m}^2$, во КГ $29.57 \pm 5.3 \text{ kg/m}^2$, разликата од просечни 4.57 kg/m^2 беше статистички сигнификантна ($p=0.00113$). И во третиот триместар пациентките со гестациски дијабетес имаа значајно поголем Индекс на телесна маса од пациентките без гестациски дијабетес. (табела 6, слика 6)

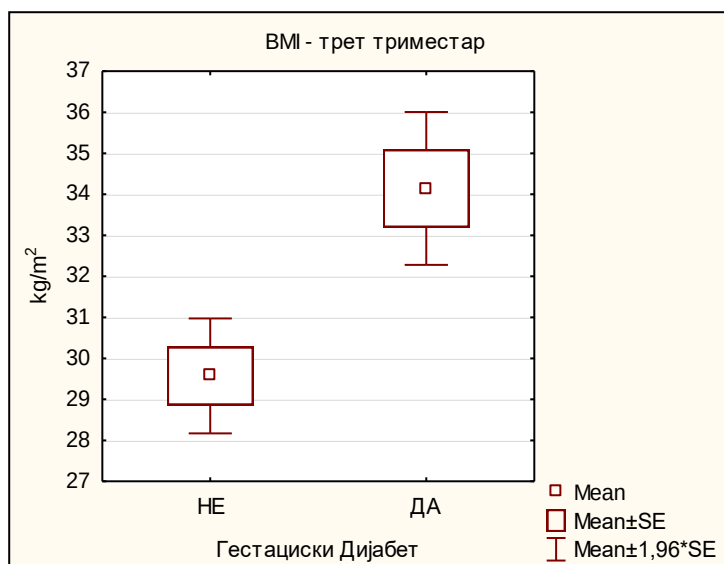
Табела 6. Индекс на телесна маса на пациентките на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
групи	ВМІ (kg/m^2)			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
ИГ	19	34.14 ± 4.1	25.5 – 41.1	t=3.39 ** $p=0.00113$
КГ	56	29.57 ± 5.3	22 – 44	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test)

**sig $p<0.0001$



Слика 6. Графички приказ на просечна телесна тежина на трета визита – ИГ/КГ

Разликата во дистрибуцијата на одделните категории BMI во третиот триместар меѓу двете групи беше статистички сигнификантна и во третиот триместар ($p=0.00037$). (табела 7)

Бремените жени со гестациски дијабетес немаа BMI од 18 до 24.9 kg/m² наспроти 19.64% без гестациски дијабетес ($p=0.0365$), сигнификантно поретко имаа BMI од 18 до 24.9 kg/m² (10.53% vs 42.86%, $p=0.01$), бремените жени со гестациски дијабетес имаа сигнификантно почесто BMI од 30 kg/m² и повисоко (89.47% vs 37.5%, $p=0.0001$). (табела , слика 7)

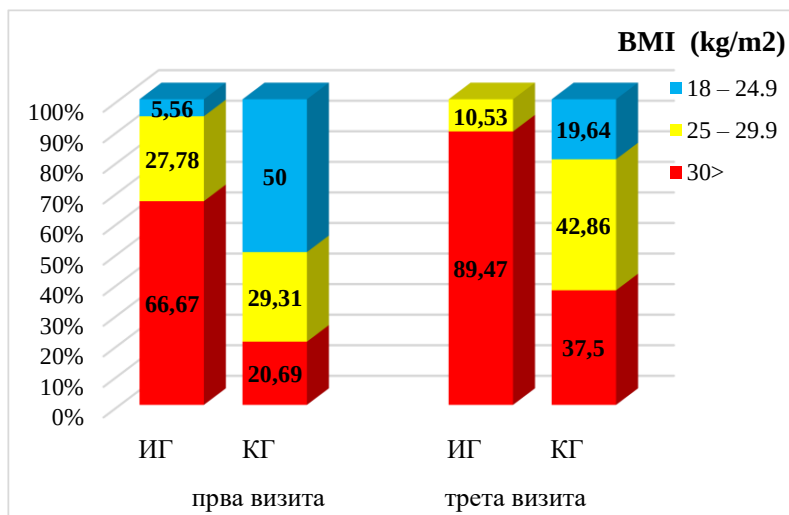
Табела 7. Индекс на телесна маса по категории на пациентките на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
BMI (kg/m ²)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
18 – 24.9	11	0	11 (19.64)	Fisher's exact *** $p=0.00037$
25 – 29.9	26	2 (10.53)	24 (42.86)	
30>	38	17 (89.47)	21 (37.5)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test)

*sig $p<0.05$, ***sig $p<0.0001$



Слика 7. Графички приказ на дистрибуција на ВМІ на прва и трета визита – ИГ/КГ

Во моментот на изведување на студијата испитаничките со/без гестациски дијабетес имаа просечно слична гестациска недела на бременост (10.32 ± 1.7 vs 10.07 ± 1.9 , $p=0.62$). (табела 8, слика 8)

Табела 8. Гестациска недела на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
групи	гестациска недела			p-level
	n	mean $\pm$ SD	min - max	
ИГ	19	10.32 ± 1.7	7 – 12	t=0.5 p=0.62
КГ	58	10.07 ± 1.9	6 – 14	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test)

*sig $p < 0.05$



Слика 8. Графички приказ на просечна гестациска недела – ИГ/КГ

Гравидните пациентки од испитуваната и контролна група имаа слични вредности на инсулин во првиот триместар и третиот триместар ($p=0.21$ и $p=0.76$, соодветно). (табела 9)

Во првиот триместар просечната инсулинемија изнесуваше $13.51 \pm 5.1 \mu\text{IU/mL}$ во групата со гестациски дијабетес, $12.12 \pm 7.4 \mu\text{IU/mL}$ во групата без гестациски дијабетес; медијаната на вредноста на инсулин беше 13.55 и $11.83 \mu\text{IU/mL}$, соодветно во групата со/без гестациски дијабетес. (табела 9, слика 9)

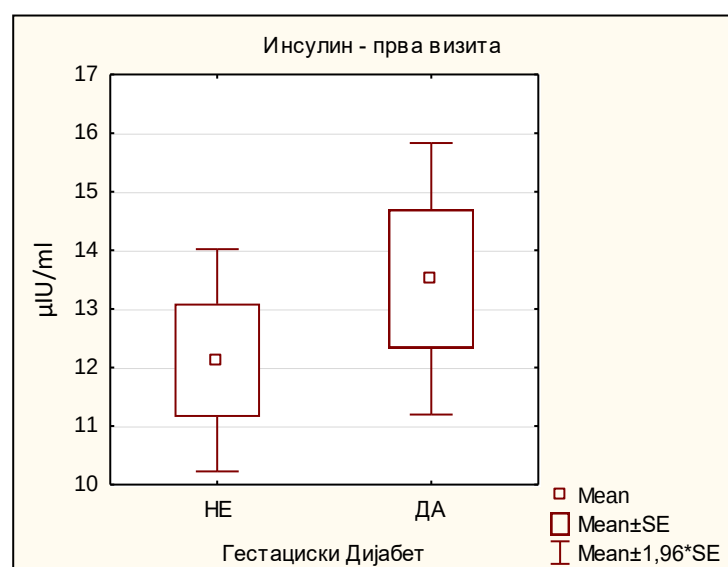
Во третиот триместар просечната инсулинемија изнесуваше $13.09 \pm 6.2 \mu\text{IU/mL}$ во групата со гестациски дијабетес, $13.58 \pm 9.2 \mu\text{IU/mL}$ во групата без гестациски дијабетес; медијаната на вредноста на инсулин беше $11.8 \mu\text{IU/mL}$ во групата со гестациски дијабетес, $11.57 \mu\text{IU/mL}$ во групата без гестациски дијабетес. (табела 9, слика 9а)

Табела 9. Вредности на инсулин на прва и трета визита – ИГ / КГ

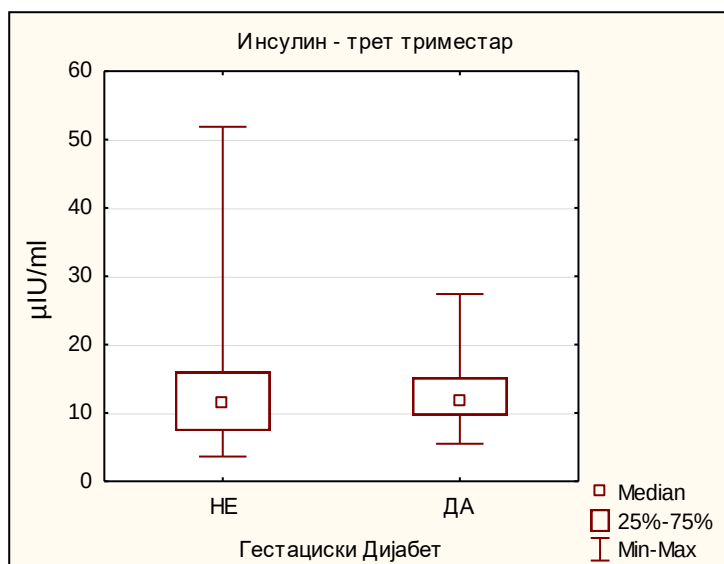
Инсулин ($\mu\text{IU/mL}$)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	13.51 ± 5.1	13.09 ± 6.2
	median (IQR)	13.55 (9.9 – 16.84)	11.8 (9.69 – 15.17)
КГ	n	58	57
	mean $\pm$ SD	12.12 ± 7.4	13.58 ± 9.2
	median (IQR)	11.83 (6.6 – 15.77)	11.57 (7.4 – 15.99)
p-level		Z=1.25 p=0.21	Z=0.3 p=0.76

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

Z(Mann Whitney U test)



Слика 9. Графички приказ на просечна инсулинемија на прва визита – ИГ/КГ



Слика 9а. Графички приказ на просечна инсулинемија на трета визита – ИГ/КГ

Само 1(5.26%) пациентка од ИГ во првиот триместар имаше покачен инсулин, во КГ покачен инсулин имаа 2(3.45%) пациентки, кај 1(1.72%) пациентка од оваа група инсулинот беше под нормалните вредности. (табела 10)

Тестираната разлика меѓу бремените жени со/без гестациски дијабетес во однос на дистрибуцијата на вредности на инсулин <2.6 , $2.6 - 24.9$ и ≥ 25 $\mu\text{IU/mL}$ беше статистички неситнификантна ($p=1.0$). (табела 10)

Табела 10. Дистрибуција на намалени, нормални и покачени вредности на инсулин на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
Инсулин ($\mu\text{IU/mL}$)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<2.6	1	0	1 (1.72)	Fisher's exact test $p=1.0$
$2.6 - 24.9$	73	18 (94.74)	55 (94.83)	
≥ 25	3	1 (5.26)	2 (3.45)	

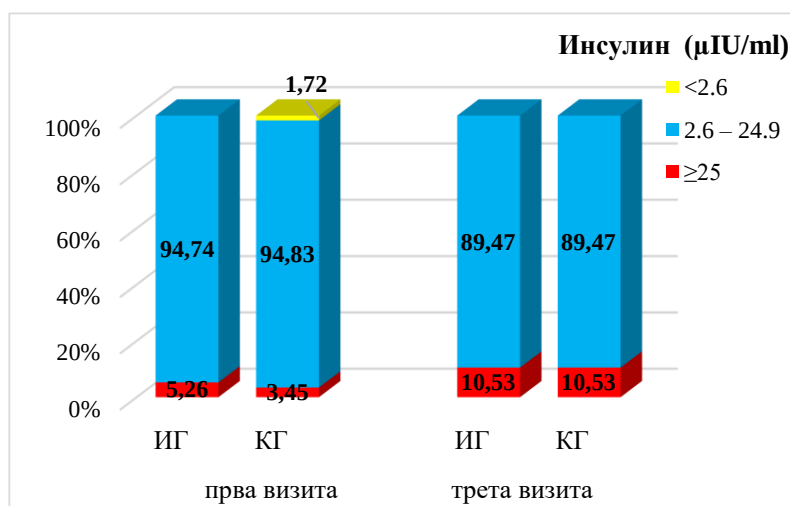
ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

Во третиот триместар подеднаков процент на гравидни пациенти со/без гестациски дијабетес имаа покачена инсулинемија - 2(10.53%) со гестациски дијабетес и 6(10.53%) без гестациски дијабетес ($p=1.0$). (табела 11, слика 10)

Табела 11. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на инсулин на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
Инсулин ($\mu\text{IU/mL}$)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
$2.6 - 24.9$	68	17 (89.47)	51 (89.47)	Fisher's exact test $p=1.0$
≥ 25	8	2 (10.53)	6 (10.53)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)



Слика 10. Графички приказ на дистрибуција на вредностите на инсулин на прва и трета визита – ИГ/КГ

Двете групи пациентки имаа слични вредности на глукоза во серум во првиот триместар: 4.87 ± 0.5 mmol/L беше просечната гликемија во ИГ, 4.69 ± 0.4 mmol/L беше просечната гликемија во КГ, и без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.124$). (табела 12, слика 11)

Во третиот триместар просечната вредност на серумската глукоза изнесуваше 4.86 ± 0.5 mmol/L во ИГ, 4.58 ± 0.4 mmol/L во КГ, разликата од просечни 0.28 mmol/L се потврди како статистички сигнификантна, за $p=0.022$. Пациентките со гестациски дијабетес имаа значајно повисока гликемија во третиот триместар од пациентките без гестациски дијабетес. (табела 12, слика 11a)

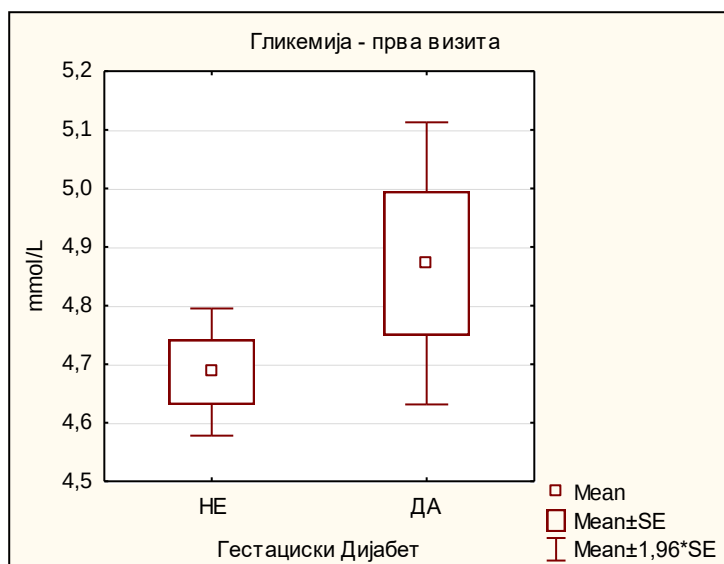
Табела 12. Вредности на гликемија на прва и трета визита – ИГ / КГ

Гликемија (mmol/L)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	4.87 ± 0.5	4.86 ± 0.5
	min - max	3.4 – 5.6	4.05 – 5.8
КГ	n	58	57
	mean $\pm$ SD	4.69 ± 0.4	4.58 ± 0.4
	min - max	3.56 – 5.8	3.6 – 5.65
p-level		t=1.55 p=0.124	t=2.33 *p=0.022

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test)

*sig $p<0.05$



Слика 11. Графички приказ на просечна гликемија на прва визита – ИГ/КГ



Слика 11а. Графички приказ на просечна инсулинемија на трета визита – ИГ/КГ

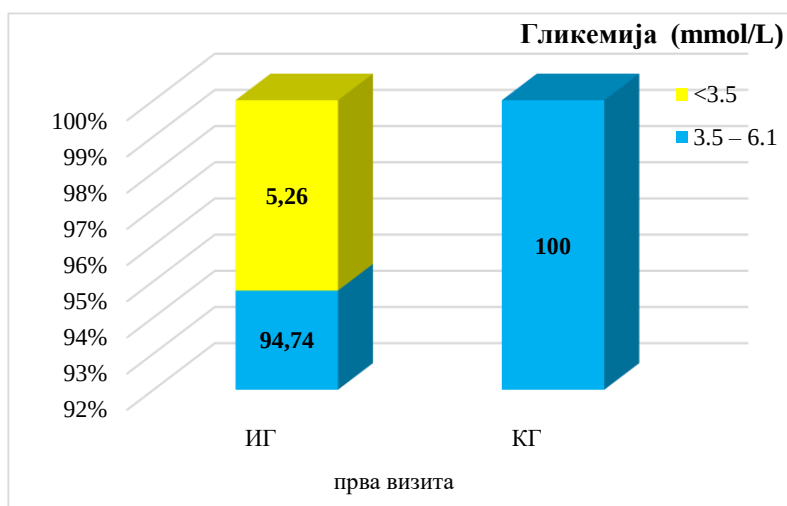
Во првиот триместар не беа регистрирани пациентки со покачена гликемија, само 1 пациентка имаше гликемија пониска од 3.5 mmol/L и припаѓаше на ИГ. (табела 13, слика 12)

Серумските вредности на глукоза кај сите пациентки во третиот триместар имаа вредности во граници на референтните.

Табела 13. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на гликемија на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
Гликемија (mmol/L)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<3.5	1	1 (5.26)	0	Fisher's exact p=0.247
3.5 – 6.1	76	18 (94.74)	58 (100)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)



Слика 12. Графички приказ на дистрибуција на вредности на инсулин на прва визита – ИГ/КГ

Статистички несигнификантна беше разликата во вредноста на НОМА IR меѓу gravidните пациентки со/без гестациски дијабетес во првиот и третиот триместар ($p=0.11$ и $p=0.39$, соодветно). (табела 14)

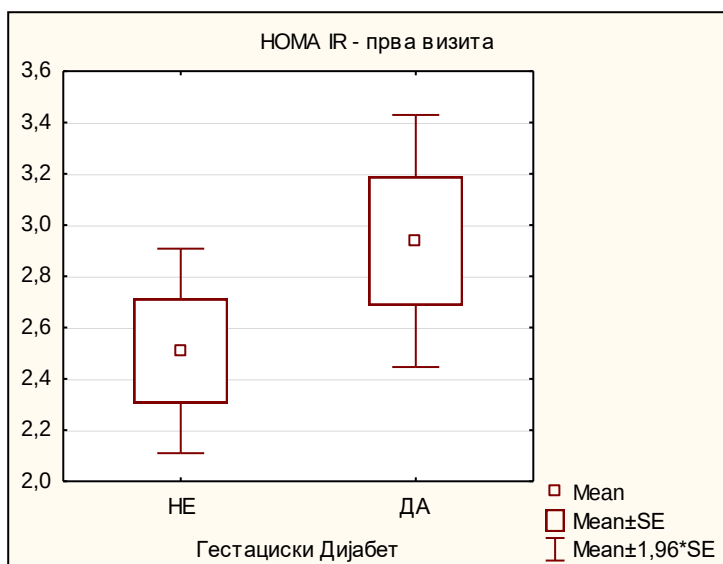
Просечната и медијална вредност на НОМА IR изнесуваше 2.94 ± 1.1 и 2.9 во ИГ, 2.51 ± 1.5 и 2.4 во КГ, во првиот триместар. (табела 14, слика 13)

Просечната и медијална вредност на НОМА IR изнесуваше 2.81 ± 1.3 и 2.71 во ИГ, 2.71 ± 2.0 и 2.19 во КГ, во третиот триместар. (табела 14, слика 13a)

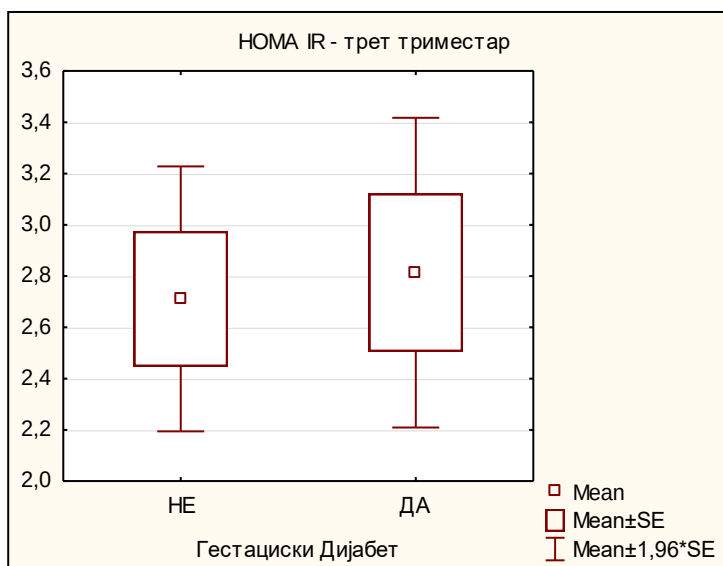
Табела 14. Вредности на НОМА IR на прва и трета визита – ИГ / КГ

НОМА IR			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	2.94 ± 1.1	2.81 ± 1.3
	median (IQR)	2.9 (2.398 – 3.4)	2.71 (1.86 – 2.94)
КГ	n	56	58
	mean $\pm$ SD	2.51 ± 1.5	2.71 ± 2.0
	median (IQR)	2.4 (1.454 – 3.369)	2.19 (1.41 – 3.67)
p-level		Z=1.61 p=0.11	Z=0.86 p=0.39

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)
Z(Mann-Whitney U test)



Слика 13. Графички приказ на просечен НОМА IR на прва визита – ИГ/КГ



Слика 13а. Графички приказ на просечен НОМА IR на трета визита – ИГ/КГ

НОМА IR повисок од 2.5 во првиот триместар имаа несигнификантно почесто гравидните пациентки од ИГ - 13(68.42%) vs 28(50%), $p=0.163$). (табела 15, слика 14)

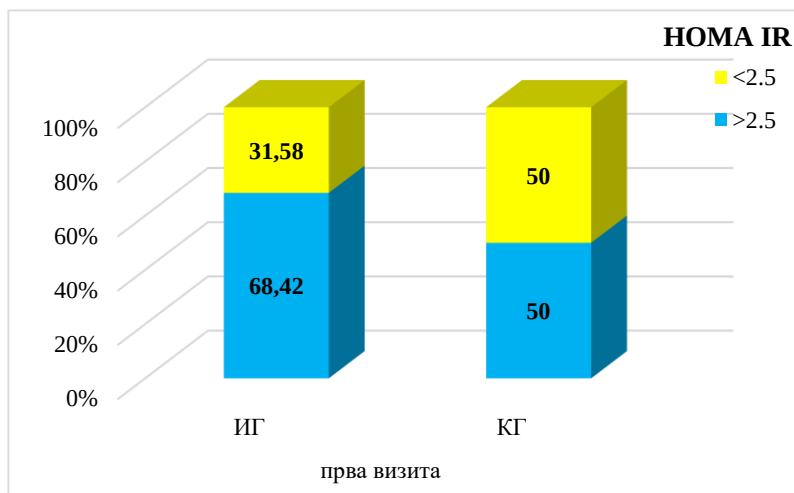
Во третиот триместар сите бремени жени имаа нормални вредности на НОМА IR.

Табела 15. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на НОМА IR на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
НОМА IR	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<2.5	34	6 (31.58)	28 (50)	$X^2=1.94$ $p=0.163$
>2.5	41	13 (68.42)	28 (50)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

Pearson Chi-square



Слика 14. Графички приказ на дистрибуција на вредности на HOMA IR на прва визита – ИГ/КГ

Пациентките од испитуваната и контролна група не се разликуваа сигнификантно во однос на гликозилираниот хемоглобин во првиот и третиот триместар од бременоста ($p=0.53$ и $p=0.354$, соодветно). (табела 16)

Во првиот триместар просечната вредност на HbA1c изнесуваше $5.32 \pm 0.4\%$ во ИГ, $5.27 \pm 0.3\%$ во КГ. (табела 16, слика 15)

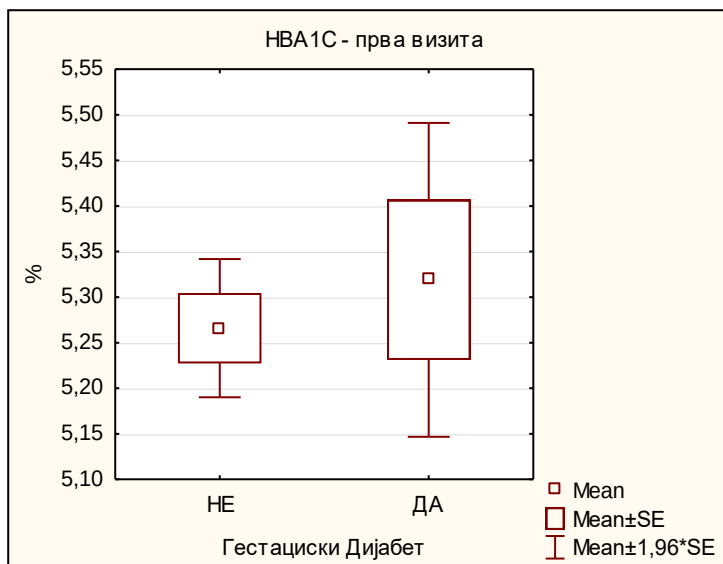
Во третиот триместар просечната вредност на HbA1c изнесуваше $5.35 \pm 0.5\%$ во ИГ, $5.26 \pm 0.3\%$ во КГ. (табела 16, слика 15а)

Сите испитанички имаа нормален HbA1c во првиот и третиот триместар од бременоста.

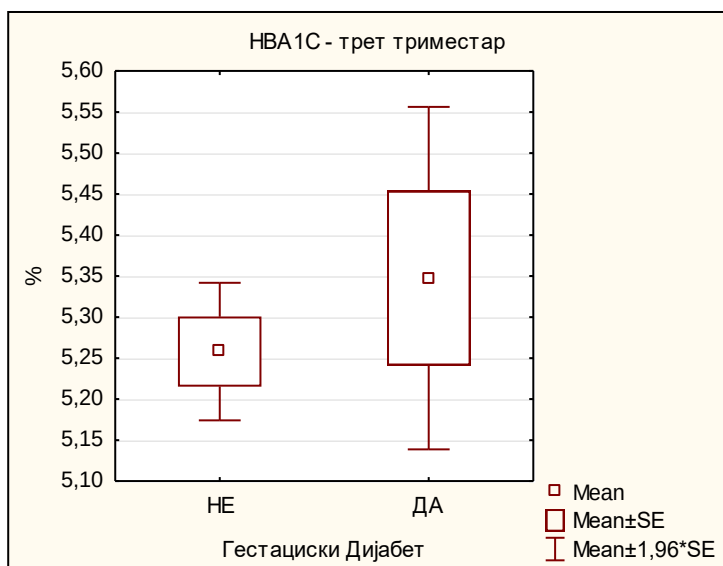
Табела 16. Вредности на HbA1c на прва и трета визита – ИГ / КГ

HbA1C (%)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	5.32 ± 0.4	5.35 ± 0.5
	min - max	4.65 – 6.25	4.32 – 6.14
КГ	n	58	57
	mean $\pm$ SD	5.27 ± 0.3	5.26 ± 0.3
	min - max	4.59 – 6.1	4.43 – 6.04
p-level		t=0.63 p=0.53	t=0.93 p=0.354

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)
t(Student t-test)



Слика 15. Графички приказ на просечен HbA1c на прва визита – ИГ/КГ



Слика 15а. Графички приказ на просечен HbA1c на трета визита – ИГ/КГ

Гравидните пациентки со гестациски дијабетес имаа сигнификантно повисоки триглицериди од оние без гестациски дијабетес и во првиот триместар од бременоста ($p=0.00365$) и во третиот триместар од бременоста ($p=0.00185$). (табела 17)

Во првиот триместар просечното ниво на триглицеридите изнесуваше 1.57 ± 0.6 mmol/L во ИГ, 1.21 ± 0.7 mmol/L во КГ; медијаната изнесуваше 1.52 mmol/L во ИГ, 1.085 mmol/L во КГ. (табела 17, слика 16)

Во третиот триместар просечното ниво на триглицеридите изнесуваше 3.82 ± 2.0 mmol/L во ИГ, 2.59 ± 0.9 mmol/L во КГ; медијаната изнесуваше 3.5 mmol/L во ИГ, 2.47 mmol/L во КГ. (табела 17, слика 16а)

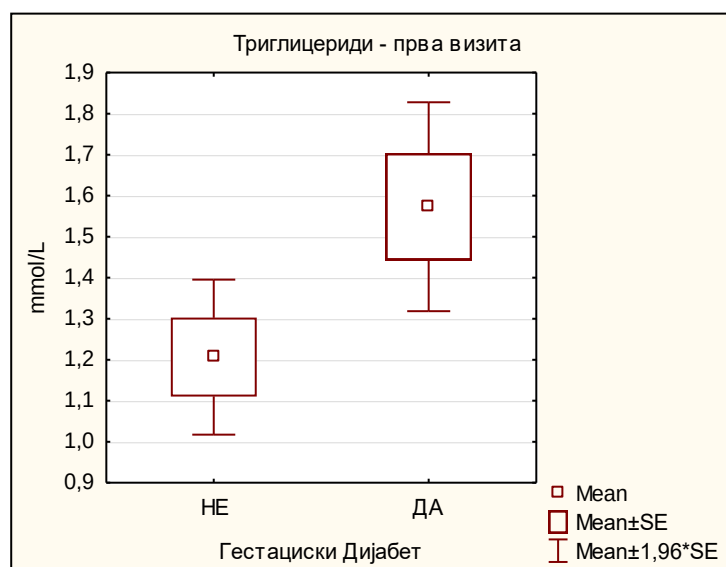
Табела 17. Вредности на триглицериди на прва и трета визита – ИГ / КГ

Триглицериди (mmol/L)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	1.57 $\pm$ 0.6	3.82 $\pm$ 2.0
	median (IQR)	1.52 (1.05 – 2.13)	3.5 (2.56 – 3.87)
КГ	n	58	57
	mean $\pm$ SD	1.21 $\pm$ 0.7	2.59 $\pm$ 0.9
	median (IQR)	1.085 (0.85 – 1.29)	2.47 (1.98 – 2.99)
p-level		Z=2.91 **p=0.00365	Z=3.11 **p=0.00185

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

Z(Mann-Whitney U test)

**sig p<0.01



Слика 16. Графички приказ на просечни триглицериди на прва визита – ИГ/КГ



Слика 16а. Графички приказ на просечни триглицериди на трета визита – ИГ/КГ

Во првиот триместар триглицериди повисоки од 2 mmol/L, односно повисоки од референтните беа регистрирани сигнификантно почесто кај пациентките со гестациски дијабетес споредено со пациентките без гестациски дијабетес - 7(36.84%) vs 4(6.9%), $p=0.0036$. (табела 18, слика 17)

Табела 18. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на триглицериди на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
триглицериди (mmol/L)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<2	6	12 (63.16)	54 (93.1)	Fisher's exact ** $p=0.0036$
>2	11	7 (36.84)	4 (6.9)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

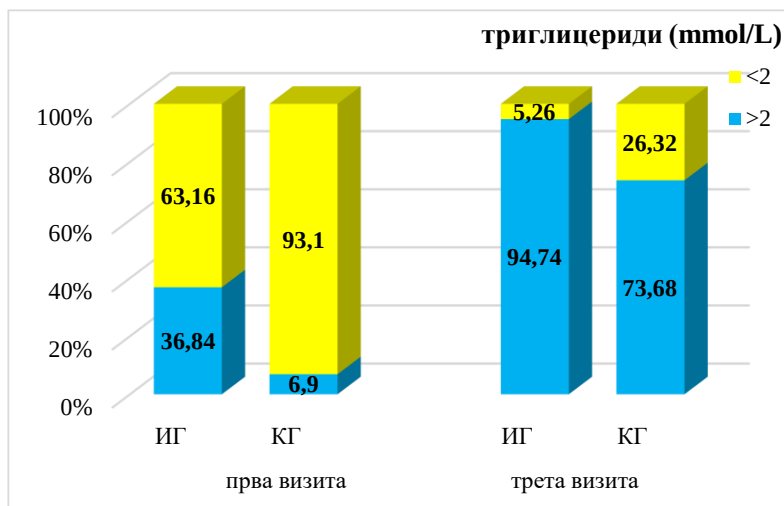
**sig $p<0.01$

Во третиот триместар пациентките со гестациски дијабетес споредено со пациентките без гестациски дијабетес почесто имаа покачени триглицериди, но разликата не беше доволна за статистичка сигнификантност - 18(94.74%) vs 42(73.68%), $p=0.058$. (табела 19, слика 17)

Табела 19. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на триглицериди на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
триглицериди (mmol/L)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<2	16	1 (5.26)	15 (26.32)	Fisher's exact $p=0.058$
>2	60	18 (94.74)	42 (73.68)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)



Слика 17. Графички приказ на дистрибуција на вредности на триглицериди на прва и трета визита – ИГ/КГ

Вкупниот холестерол просечно изнесуваше 5.01 ± 0.9 mmol/L во ИГ, 4.67 ± 0.9 mmol/L во КГ, во првиот триместар, разликата не беше статистички сигнификантна ($p=0.169$); 6.97 ± 1.0 mmol/L беше просечниот вкупен холестерол во ИГ, 6.55 ± 1.2 mmol/L во КГ во третиот триместар, и оваа разлика не беше статистички сигнификантна ($p=0.169$). (табела 20, слика 18, слика 18a)

Табела 20. Вредности на вкупен холестерол на прва и трета визита – ИГ / КГ

вкупен холестерол (mmol/L)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	5.01 ± 0.9	6.97 ± 1.0
	min - max	3.49 – 6.7	4.99 – 9.46
КГ	n	58	57
	mean $\pm$ SD	4.67 ± 0.9	6.55 ± 1.2
	min - max	2.65 – 9.02	3.85 – 9.84
p-level		t=1.39 p=0.169	t=1.39 p=0.169

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)
t(Student t-test)



Слика 18. Графички приказ на просечен вкупен холестерол на прва визита – ИГ/КГ



Слика 18а. Графички приказ на просечен вкупен холестерол на трета визита – ИГ/КГ

Покачен холестерол во првиот триместар сигнификантно почесто имаа гравидните пациентки со гестациски дијабетес споредено со оние без гестациски дијабетес - 7(36.84%) vs 8(13.79%), $p=0.028$. (табела 21, слика 19)

Табела 21. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на триглицериди на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
вкупен холестерол (mmol/L)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<5.50	62	12 (63.16)	50 (86.21)	$X^2=4.85$ * $p=0.028$
>5.50	15	7 (36.84)	8 (13.79)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

X^2 (Chi-square test)

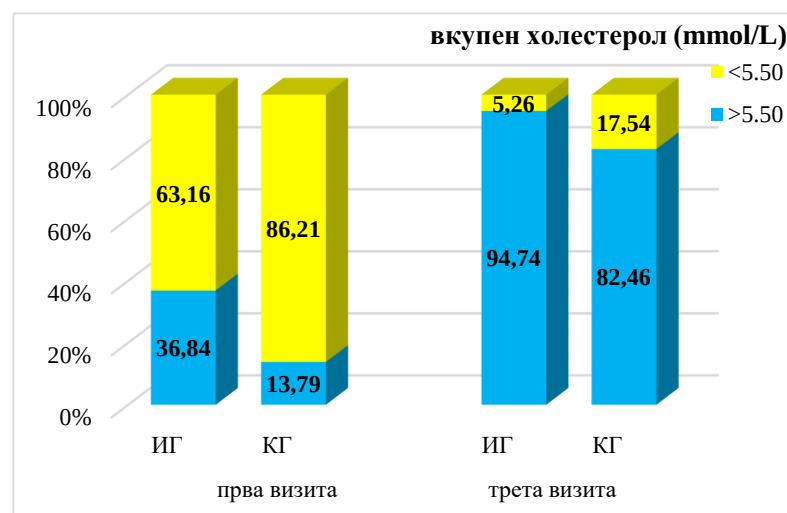
*sig $p<0.0$

Гравидните пациентки со гестациски дијабетес споредено со оние без гестациски дијабетес, покачен вкупен холестерол имаа почесто и во третиот триместар - 18(94.74%) vs 47(82.46%),но разликата не беше доволна за статистичка сигнификантност ($p=0.273$). (табела 22, слика 19)

Табела 22. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на триглицериди на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
вкупен холестерол (mmol/L)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<5.50	11	1 (5.26)	10 (17.54)	Fisher's exact $p=0.273$
>5.50	65	18 (94.74)	47 (82.46)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)



Слика 19. Графички приказ на дистрибуција на вредности на вкупен холестерол на прва и трета визита – ИГ/КГ

Во првиот триместар просечниот HDL изнесуваше 1.39 ± 0.3 mmol/L во ИГ, 1.59 ± 0.4 mmol/L во КГ, разликата од просечни 0.2 mmol/L статистички се потврди како сигнификантна ($p=0.039$). Гравидните пациентки со гестациски дијабетес имаа во првиот триместар значајно пониски вредности на HDL. (табела 23, слика 20)

Во третиот триместар пациентките со/без гестациски дијабетес имаа слични просечни вредности на HDL (1.72 ± 0.3 vs 1.75 ± 0.5 mmol/L, $p=0.79$). (табела 23, слика 20a)

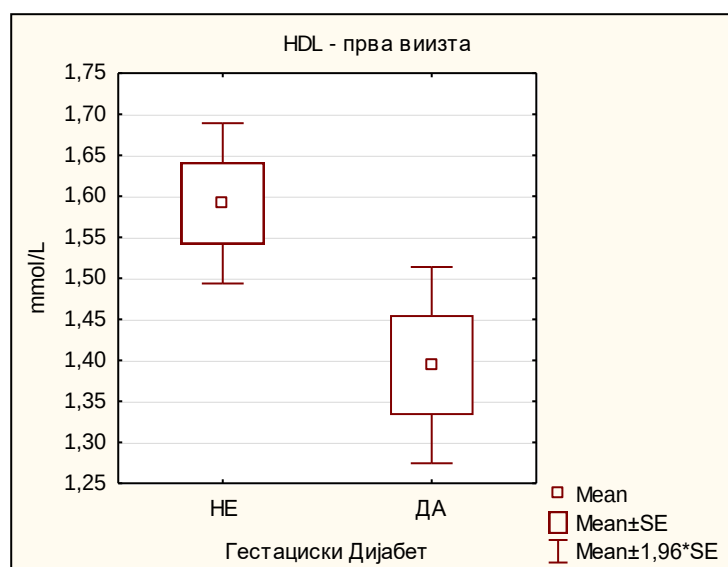
Табела 23. Вредности на HDL на прва и трета визита – ИГ / КГ

HDL (mmol/L)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	1.39 $\pm$ 0.3	1.72 $\pm$ 0.3
	min - max	1.01 – 1.86	1.11 – 2.56
КГ	n	58	57
	mean $\pm$ SD	1.59 $\pm$ 0.4	1.75 $\pm$ 0.5
	min - max	0.72 – 2.67	0.99 – 3.14
p-level		t=2.09 *p=0.039	t=0.266 p=0.79

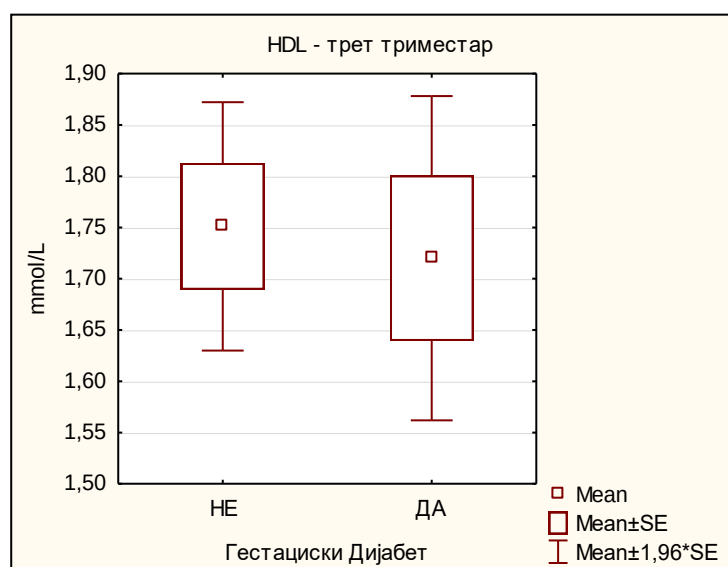
ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test)

*sig p<0.05



Слика 20. Графички приказ на просечен HDL на прва визита – ИГ/КГ



Слика 20а. Графички приказ на просечен HDL на трета визита – ИГ/КГ

Сите пациентки од ИГ во првиот триместар имаа нормален HDL, во КГ 49(84.48%) пациентки имаа нормален HDL, 1(1.72%) намален, 8(13.79%) пациентки имаа покачен HDL. (табела 24, слика 21)

Табела 24. Дистрибуција на намалени, нормални и покачени вредности на HDL на прва и трета визита – ИГ / КГ

прва визита				
HDL (mmol/L)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<0.9	1	0	1 (1.72)	Fisher's exact p>0.05
0.9 – 2	68	19 (100)	49 (84.48)	
>2	8	0	8 (13.79)	

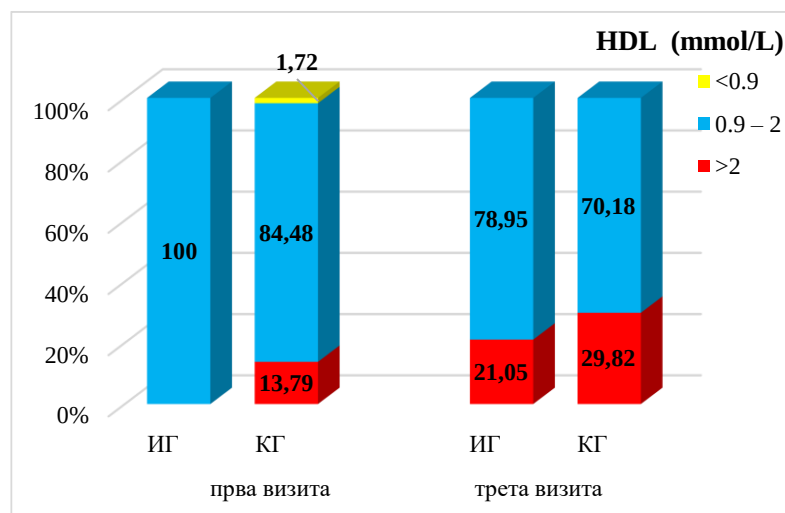
ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

Во третиот триместар слична беше дистрибуцијата на гравидни пациентки со нормален и намален HDL меѓу групите со/без гестациски дијабетес (p=0.563). Намален HDL беше регистриран кај 4(21.05%) пациентки од ИГ и 17(29.82%) од КГ. (табела 25, слика 21)

Табела 25. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на HDL на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
HDL (mmol/L)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
0.9 – 2	55	15 (78.95)	40 (70.18)	Fisher's exact p=0.563
>2	21	4 (21.05)	17 (29.82)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)



Слика 21. Графички приказ на дистрибуција на вредности на HDL на прва и трета визита – ИГ/КГ

Статистички несигнификантна беше разликата во вредноста на LDL меѓу гравидните пациентки со/без гестациски дијабетес во првиот и третиот триместар ($p=0.083$ и $p=0.53$, соодветно). (табела 26)

Просечната и медијална вредност на LDL изнесуваше 2.95 ± 0.6 и 2.85 mmol/L во ИГ, 2.67 ± 0.8 и 2.51 во КГ, во првиот триместар. (табела 26, слика 22)

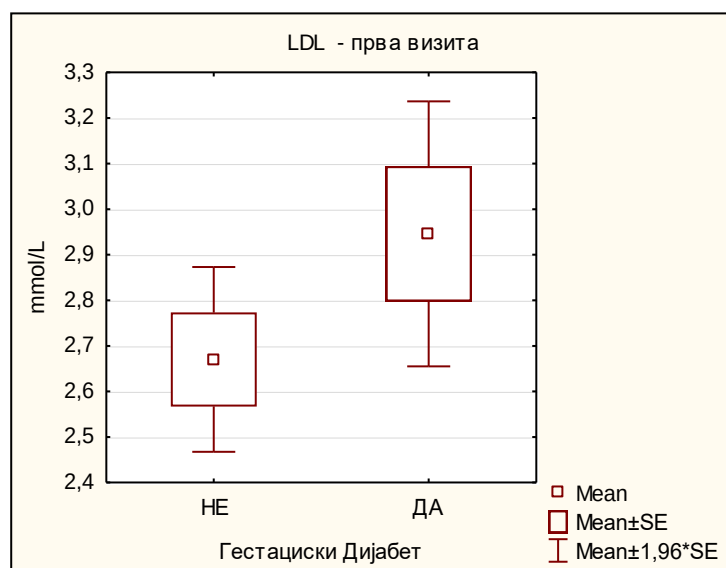
Просечната и медијална вредност на LDL изнесуваше 2.81 ± 1.3 и 2.71 во ИГ, 2.71 ± 2.0 и 2.19 во КГ, во третиот триместар. (табела 26, слика 22а)

Табела 26. Вредности на LDL на прва и трета визита – ИГ / КГ

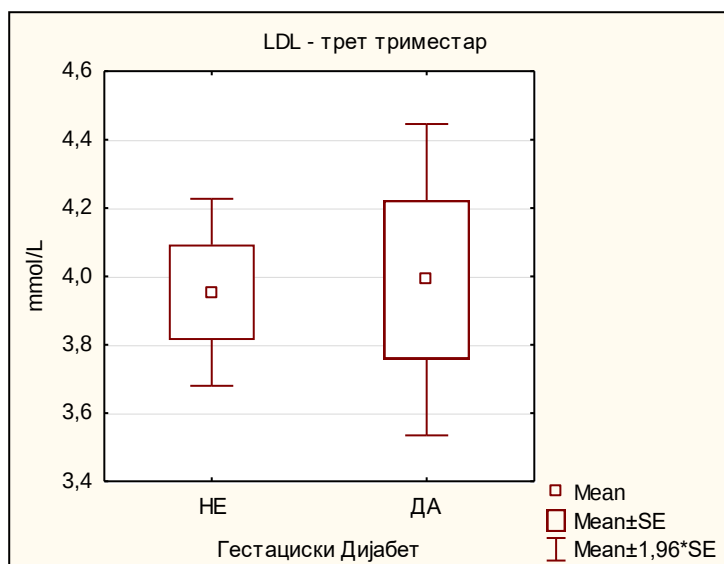
LDL (mmol/L)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	2.95 ± 0.6	3.99 ± 1.0
	median (IQR)	2.85 (2.41 – 3.69)	4.24 (3.38 – 4.65)
КГ	n	58	57
	mean $\pm$ SD	2.67 ± 0.8	3.95 ± 1.0
	median (IQR)	2.51 (2.22 – 2.99)	3.83 (3.33 – 4.64)
p-level		Z=1.73 p=0.083	Z=0.62 p=0.53

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

Z(Mann-Whitney U test)



Слика 22. Графички приказ на просечен LDL на прва визита – ИГ/КГ



Слика 22а. Графички приказ на просечен LDL на прва и трета визита – ИГ/КГ

Покачени вредности на LDL во првиот триместар беа регистрирани почесто кај gravidните пациентки со гестациски дијабетес - 4(21.05%) vs 4(6.9%), додека нормални вредности имаа сличен процент на пациентки со/без гестациски дијабетес - 13(68.42%) vs 40(68.97%). Пациентките со гестациски дијабетес поретко имаа намален LDL - 2(10.53%) vs 14(24.14%). (табела 27, слика 23)

Разликите во дистрибуција на намалени, нормални и покачени вредности на LDL меѓу испитуваната и контролна група во првиот триместар не беа доволни за да се потврдат и статистички како сигнификантни ($p=0.168$). (табела 27)

Табела 27. Дистрибуција на намалени, нормални и покачени вредности на LDL на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
LDL (mmol/L)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<2.2	16	2 (10.53)	14 (24.14)	Fisher's exact $p=0.168$
2.2 – 3.7	53	13 (68.42)	40 (68.97)	
>3.7	8	4 (21.05)	4 (6.9)	

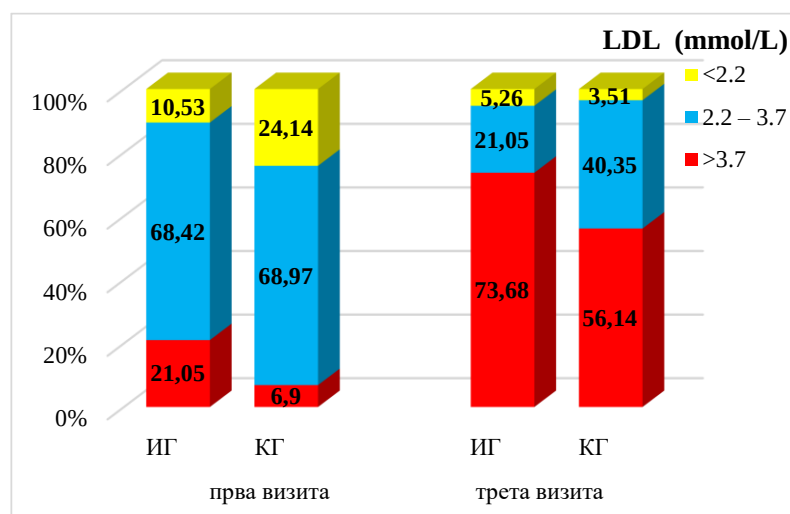
ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

Во третиот триместар 1(5.26%) пациентки со и 2(3.51%) без гестациски дијабетес имаа намалени вредности на LDL, 4(21.05%) пациентки со и 23(40.35%) без гестациски дијабетес имаа нормални вредности, 14(73.68%) пациентки со и 32(56.14%) без гестациски дијабетес имаа покачени вредности на LDL. И овие разлики не беа доволни за статистичка сигнификантност ($p=0.29$). (табела 28, слика 23)

Табела 28. Дистрибуција на намалени, нормални и покачени вредности на LDL на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
LDL (mmol/L)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<2.2	3	1 (5.26)	2 (3.51)	Fisher's exact p=0.29
2.2 – 3.7	27	4 (21.05)	23 (40.35)	
>3.7	46	14 (73.68)	32 (56.14)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)



Слика 23. Графички приказ на дистрибуција на вредности на LDL на прва и трета визита – ИГ/КГ

Почетните вредности на витамин Д земени во првиот триместар просечно изнесуваа 19.25 ± 10.2 ng/mL во испитуваната група, 21.92 ± 12.6 ng/mL во контролната група; медијаната на вредноста на витамин Д беше 17.14 ng/mL во испитуваната група, 19.49 ng/mL во контролната група, без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.24$). (табела 29, слика 24)

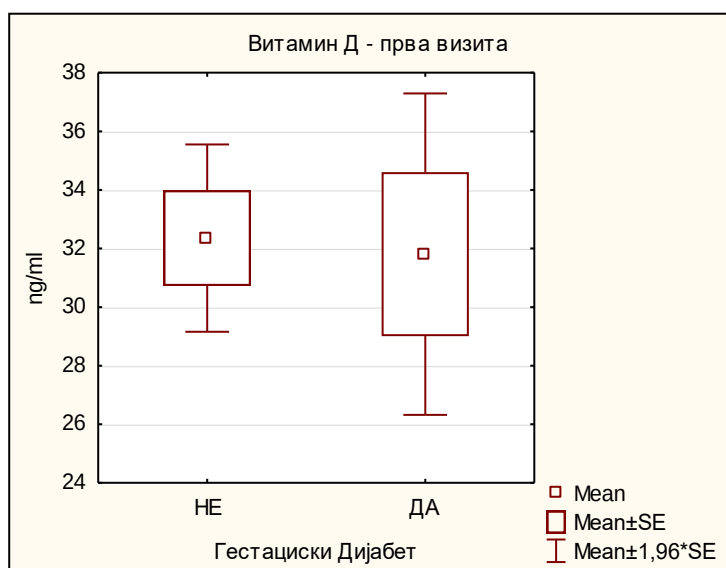
Витамин Д имаше несигнификантно различни вредности меѓу двете групи и во третиот триместар ($p=0.75$). Просечните и медијални вредности во испитуваната група изнесуваа 31.81 ± 12.2 и 29.28 ng/mL, соодветно; 32.35 ± 12.2 и 31.145 ng/mL, соодветно изнесуваа просечните и медијални вредности на витамин Д во контролната група. (табела 29, слика 24a)

Табела 29. Вредности на витамин Д на прва и трета визита – ИГ / КГ

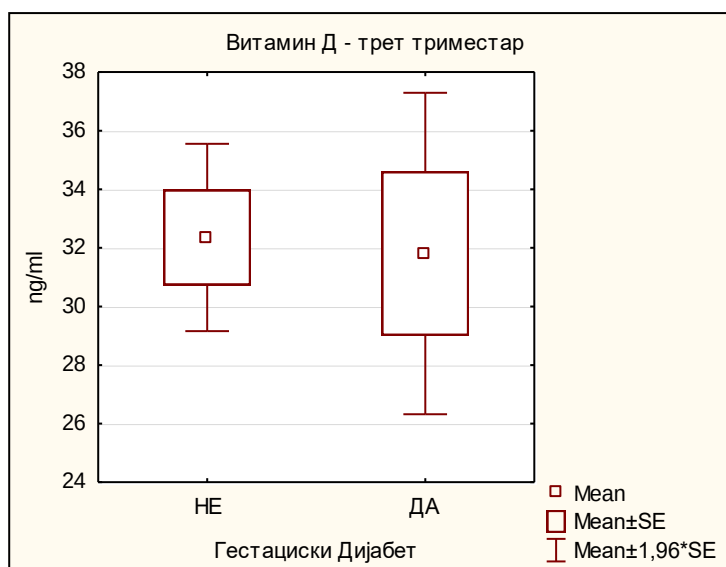
витамин Д (ng/mL)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	19.25 ± 10.2	31.81 ± 12.2

	median (IQR)	17.14 (13.46 – 21.73)	29.28 (22.15 – 42.84)
КГ	n	58	56
	mean $\pm$ SD	21.92 $\pm$ 12.6	32.35 $\pm$ 12.2
	median (IQR)	19.49 (15.25 – 27.03)	31.145 (24.7 – 38.87)
p-level		Z=1.17 p=0.24	Z=0.32 p=0.75

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)



Слика 24. Графички приказ на просечен витамин Д на прва визита – ИГ/КГ



Слика 24а. Графички приказ на просечен витамин Д на трета визита – ИГ/КГ

Во двете групи испитанички, витаминот Д во првиот триместар најчесто беше над нормалните вредности - 14(73.68%) и 29(50%), соодветно во испитуваната и контролна група. Вредности на витамин Д во граници на референтните беа измерени кај 4(21.05%) пациентки од испитуваната и 25(43.1%) од контролната група, а намалени

вредности имаа 1(5.26%) пациентки од испитуваната и 4(6.9%) од контролната група. (табела 30, слика 25)

Статистички несигнификантна беше разликата во дистрибуција на намалени, нормални и покачени вредности на витамин Д меѓу гравидните пациентки со/без гестациски дијабетес во првиот триместар ($p=0.217$). (табела 30)

Табела 30. Дистрибуција на намалени, нормални и покачени вредности на витамин Д на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
витамин Д (ng/mL)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<20	5	1 (5.26)	4 (6.9)	Fisher's exact $p=0.217$
20 – 44	29	4 (21.05)	25 (43.1)	
>44	43	14 (73.68)	29 (50)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

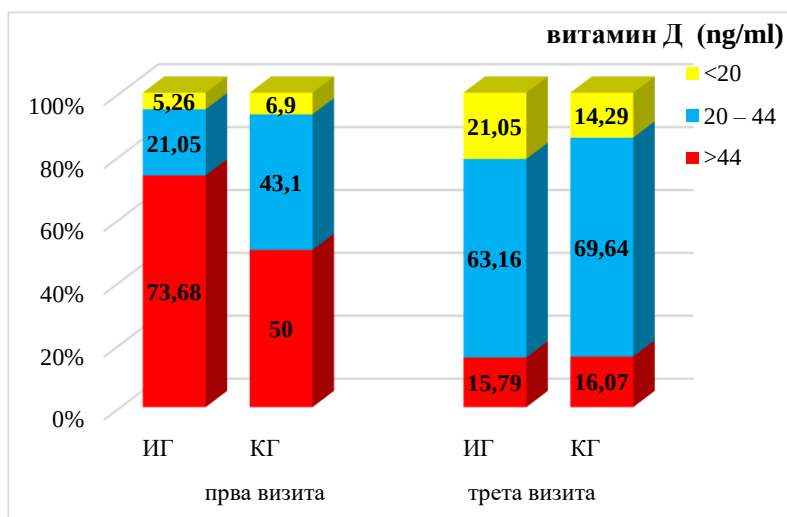
И во третиот триместар не беше најдена статистички сигнификантна разлика во дистрибуција на намалени, нормални и покачени вредности на витамин Д меѓу гравидните пациентки со/без гестациски дијабетес ($p=0.79$). (табела 31, слика 25)

Витаминот Д беше намален несигнификантно почесто кај пациентките од ИГ - 4(21.05%) vs 8(14.29%), во граници на референтните беше кај 12(63.16%) пациентки од ИГ и 39(69.64%) пациентки од КГ, покачени вредности на витамин Д имаа 3(15.79%) пациентки од ИГ и 9(16.07%) пациентки од КГ. (табела 31, слика 25)

Табела 31. Дистрибуција на намалени, нормални и покачени вредности на витамин Д на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
витамин Д (ng/mL)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<20	12	4 (21.05)	8 (14.29)	Fisher's exact $p=0.79$
20 – 44	51	12 (63.16)	39 (69.64)	
>44	12	3 (15.79)	9 (16.07)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)



Слика 25. Графички приказ на дистрибуција на вредности на витамин Д на прва и трета визита – ИГ/КГ

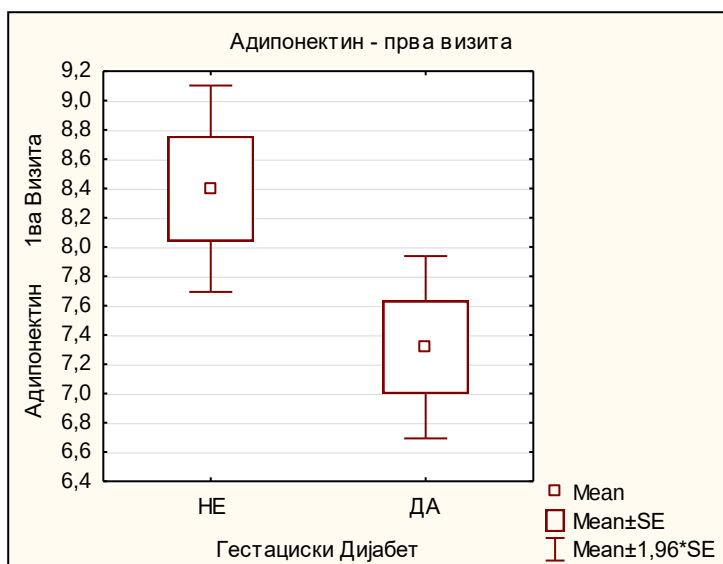
Почетните вредности на биомаркерот адипонектин, земени во прв триместар изнесуваа просечно $7.32 \pm 1.4 \mu\text{g ml}^{-1}$ во ИГ, $8.39 \pm 2.7 \mu\text{g ml}^{-1}$ во КГ, разликата меѓу двете групи не беше статистички сигнификантна ($p=0.1$). (табела 32, слика 26)

Во третиот триместар просечните вредности на адипонектин изнесуваа 7.53 ± 3.8 и $11.61 \pm 6.2 \mu\text{g ml}^{-1}$, соодветно во испитуваната и контролна група; медијаната на вредноста на адипонектин беше 7.2 и $9.4 \mu\text{g ml}^{-1}$, соодветно во испитуваната и контролна група, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.42$). Гравидните трудници со гестациски дијабетес имаа несигнификантно понизок адипонектин од оние без гестациски дијабетес во третиот триместар. (табела 23, слика 26а)

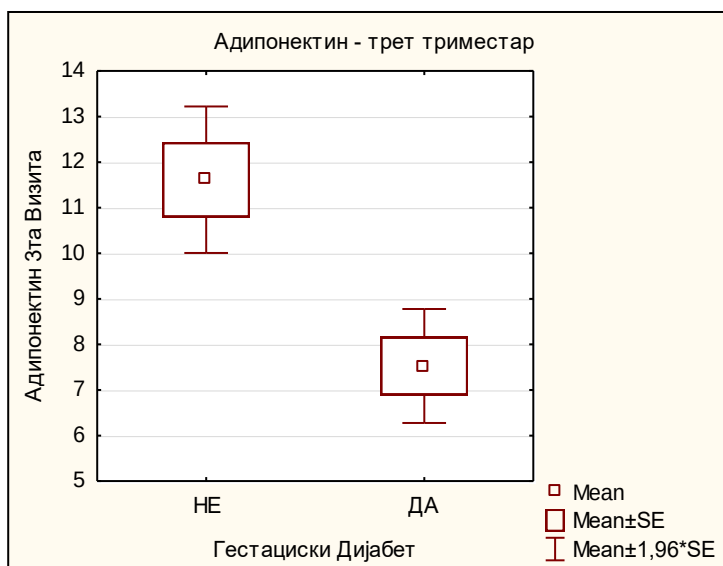
Табела 32. Вредности на адипонектин на прва и трета визита – ИГ / КГ

Адипонектин ($\mu\text{g ml}^{-1}$)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	7.32 ± 1.4	7.53 ± 3.8
	min – max / median (IQR)	4.6 – 9.2	7.2 (5.3 – 8.2)
КГ	n	58	58
	mean $\pm$ SD	8.39 ± 2.7	11.61 ± 6.2
	min – max / median (IQR)	4.3 – 14.7	9.4 (6.9 – 15.3)
p-level		t=1.65 p=0.1	Z=0.8 p=0.42

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)
t(Student t-test); Z(Mann-Whitney U test)



Слика 26. Графички приказ на просечен адипонектин на прва визита – ИГ/КГ



Слика 26а. Графички приказ на просечен адипонектин на трета визита – ИГ/КГ

Пациентките со гестациски дијабетес во првиот триместар имаа несигнификантно почесто намалени вредности на адипонектин – 2(10.53%) vs 3(5.17%), $p=0.59$. (табела 33, слика 27)

Табела 33. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на адипонектин на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
Адипонектин μg ml ⁻¹	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<5	5	2 (10.53)	3 (5.17)	Fisher's exact p=0.59
5 – 30	72	17 (89.47)	55 (94.83)	

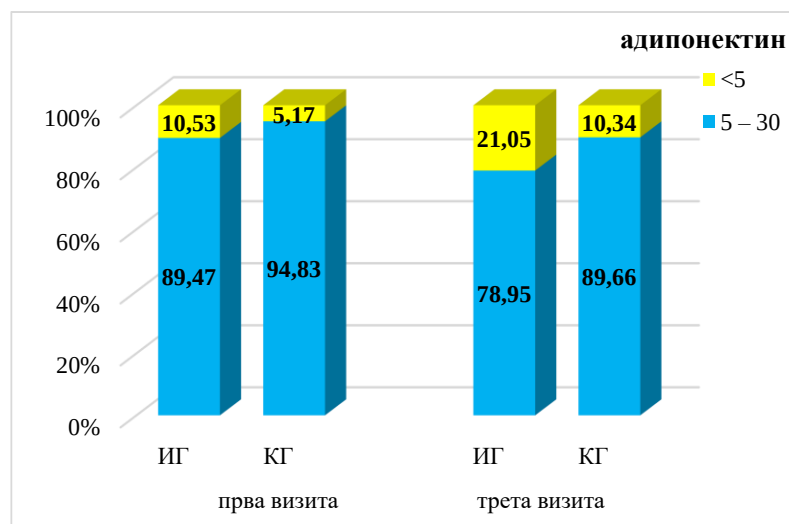
ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

И во третиот триместар несигнификантно почесто намалени вредности на адипонектин беа регистрирани кај гравидните пациентки со гестациски дијабетес – 4(21.05%) vs 6(10.34%), $p=0.25$. (табела 34, слика 27)

Табела 34. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на адипонектин на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
адипонектин	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
<5	10	4 (21.05)	6 (10.34)	p=0.25
5 – 30	67	15 (78.95)	52 (89.66)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)



Слика 27. Графички приказ на дистрибуција на вредности на адипонектин на прва и трета визита – ИГ/КГ

Во првиот триместар лептинот имаше просечни вредности од 7.88 ± 3.0 ng/mL во ИГ, 7.28 ± 2.5 ng/mL во КГ; медијаната на вредноста на лептинот изнесуваше 7.3 ng/mL во ИГ, 6.665 ng/mL во КГ, разликата меѓу групите со/без гестациски дијабетес не беше статистички сигнификантна ($p=0.47$). (табела 35, слика 28)

Пациентките со гестациски дијабетес во третиот триместар имаа сигнификантно повисок лептин од пациентките без гестациски дијабетес ($p=0.0007$). Во ИГ просечните вредности изнесуваа 20.67 ± 9.9 ng/mL, медијалните 18.6 ng/mL; во КГ просечните вредности изнесуваа 16.29 ± 9.9 ng/mL, медијалните 13.35 ng/mL. (табела 35, слика 28а)

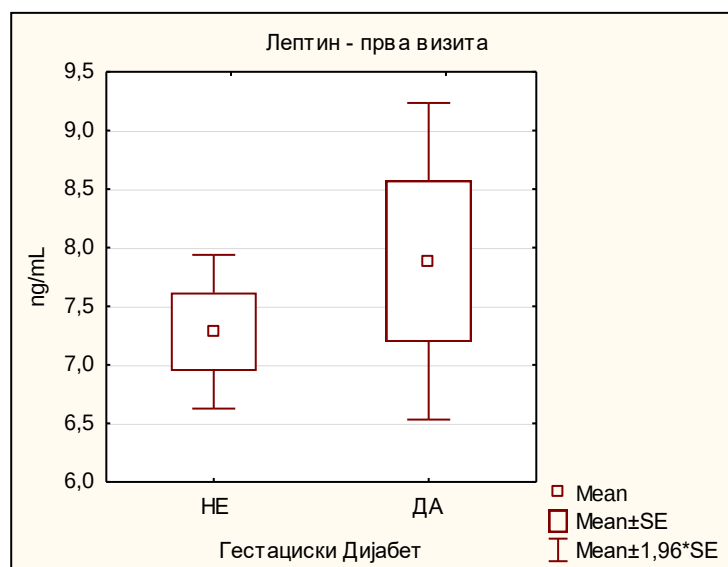
Табела 35. Вредности на лептин на прва и трета визита – ИГ / КГ

Лептин (ng/mL)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	7.88 $\pm$ 3.0	20.67 $\pm$ 9.9
	median (IQR)	7.3 (4.9 – 10.3)	18.6 (15.1 – 23.6)
КГ	n	58	58
	mean $\pm$ SD	7.28 $\pm$ 2.5	16.29 $\pm$ 9.9
	median (IQR)	6.665 (5.3 – 9.3)	13.35 (11.2 – 17.2)
p-level		Z=0.71 p=0.47	Z=2.7 ***p=0.0007

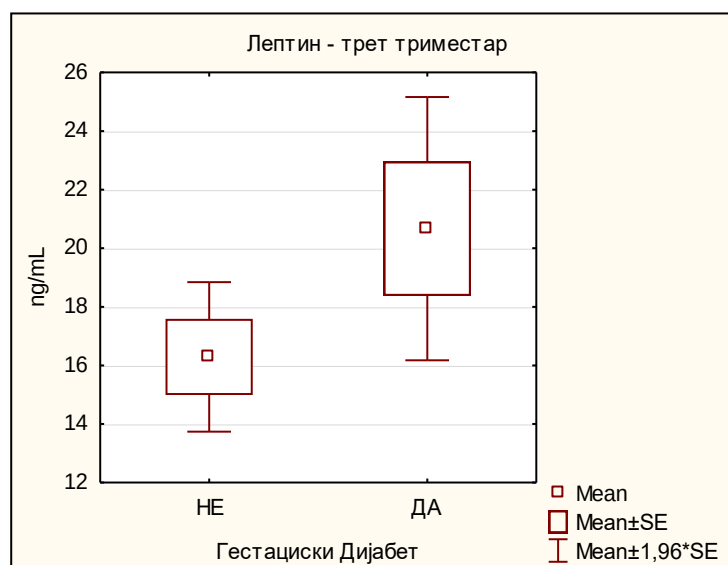
ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test); Z(Mann-Whitney U test)

***sig p<0.0001



Слика 28. Графички приказ на просечен лептин на прва визита – ИГ/КГ



Слика 28а. Графички приказ на просечен лептин на трета визита – ИГ/КГ

Почетните вредности на лептин беа во граници на референтните кај сите гравидни пациентки.

Во третиот триместар, покачен лептин имаа сигнификантно почесто пациентките со гестациски дијабетес – 14 (73.68%) vs 21(36.21%), $p=0.0044$. (табела 36, слика 29)

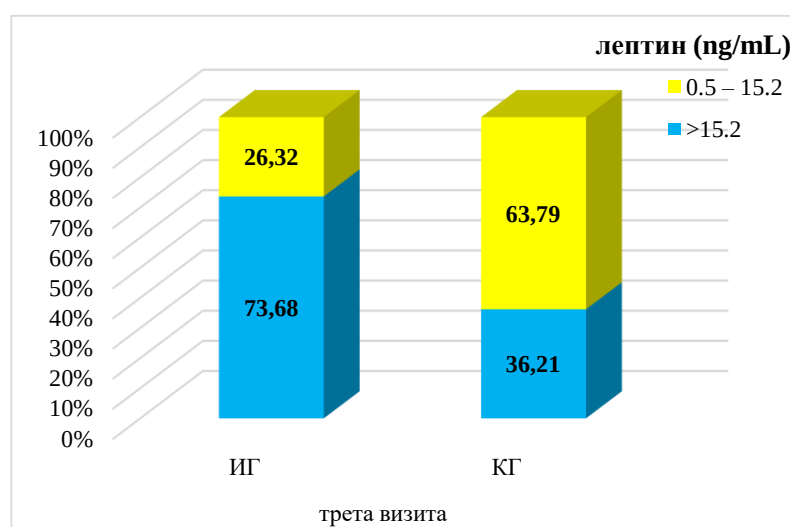
Табела 36. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на лептин на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
Лептин (ng/mL)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
0.5 – 15.2	42	5 (26.32)	37 (63.79)	X ² =8.11 **p=0.0044
>15.2	35	14 (73.68)	21 (36.21)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

χ^2 (Chi-square test)

**sig $p<0.01$



Слика 29. Графички приказ на дистрибуција на вредности на лептин на прва и трета визита – ИГ/КГ

Почетните вредности на биомаркерот бетатрофин, земени во прв триместар изнесуваа просечно 1575.54 ± 2491.3 ng/mL во ИГ, 834.17 ± 1518.9 ng/mL во КГ; медијаната изнесуваше 764.9 ng/mL во ИГ, 315.21 ng/mL во КГ,разликата меѓу двете групи беше статистички сигнификантна ($p=0.028$).Гравидните пациентки со гестациски дијабетес во првиот триместар имаа сигнификантно повисоки вредности на бетатрофин. (табела 37, слика 30)

Во третиот триместар просечните вредности на бетатрофин изнесуваа 2366.18 ± 3740.4 и 985.61 ± 1147.8 ng/mL, соодветно во испитуваната и контролна група; медијаната на вредноста на бетатрофинот беше 958.26 и 485.5 ng/mL, соодветно во испитуваната и контролна група. И оваа разлика меѓу двете групи беше статистичка сигнификантна

($p=0.0136$). Гравидните трудници со гестациски дијабетес имаа сигнификантно повисок бетатрофин од оние без гестациски дијабетес и во третиот триместар. (табела 37, слика 30а)

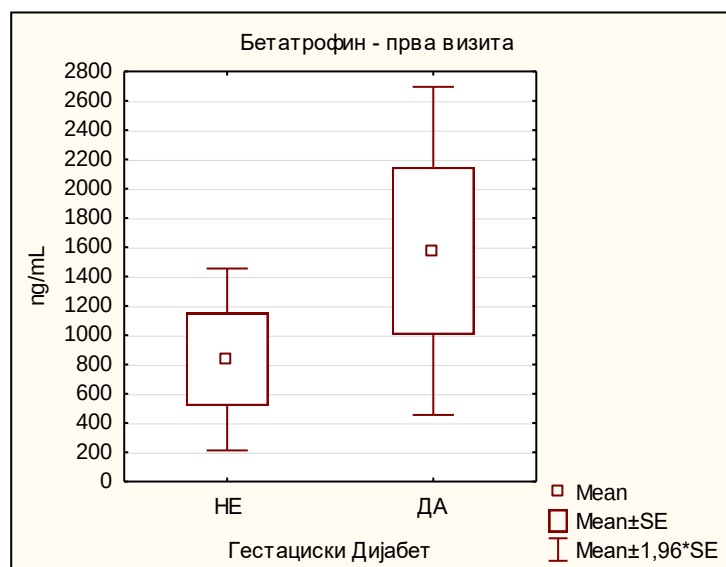
Табела 37. Вредности на бетатрофин на прва и трета визита – ИГ / КГ

Бетатрофин (ng/mL)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	1575.54 $\pm$ 2491.3	2366.18 $\pm$ 3740.4
	median (IQR)	764.9 (287.32 – 2038.3)	958.26 (448.3 – 3373.0)
КГ	n	23	23
	mean $\pm$ SD	834.17 $\pm$ 1518.9	985.61 $\pm$ 1147.8
	median (IQR)	315.21 (158.36 – 606.7)	485.5 (287.63 – 1137.7)
p-level		Z=2.19 * $p=0.028$	Z=1.49 * $p=0.0136$

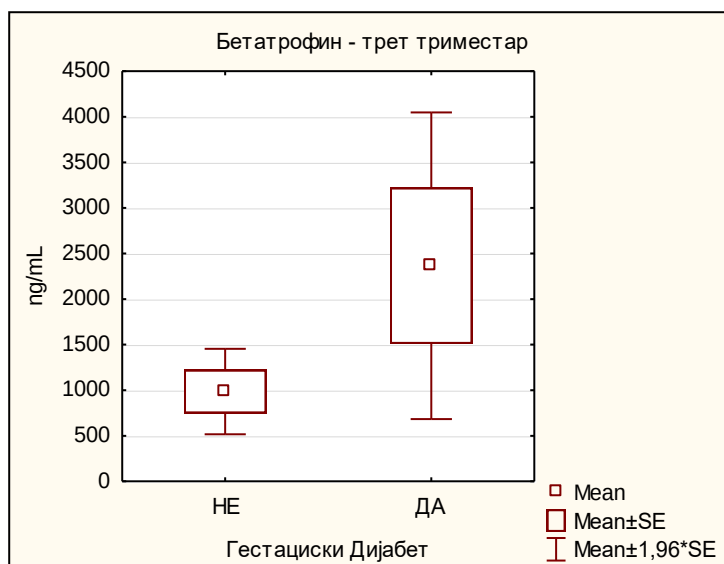
ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test); Z(Mann-Whitney U test)

*sig $p<0.05$



Слика 30. Графички приказ на просечен бетатрофин на прва визита – ИГ/КГ



Слика 30а. Графички приказ на просечен бетатрофин на трета визита – ИГ/КГ

Покачен бетатрофин во првиот триместар имаа 14(73.68%) пациентки од ИГ и 12(52.17%) пациентки од КГ, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.153$). (табела 38, слика 31)

Табела 38. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на бетатрофин на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
Бетатрофин (ng/mL)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
≤ 300	16	5 (26.32)	11 (47.83)	$X^2=2.04$ $p=0.153$
>300	26	14 (73.68)	12 (52.17)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

X^2 (Chi-square test)

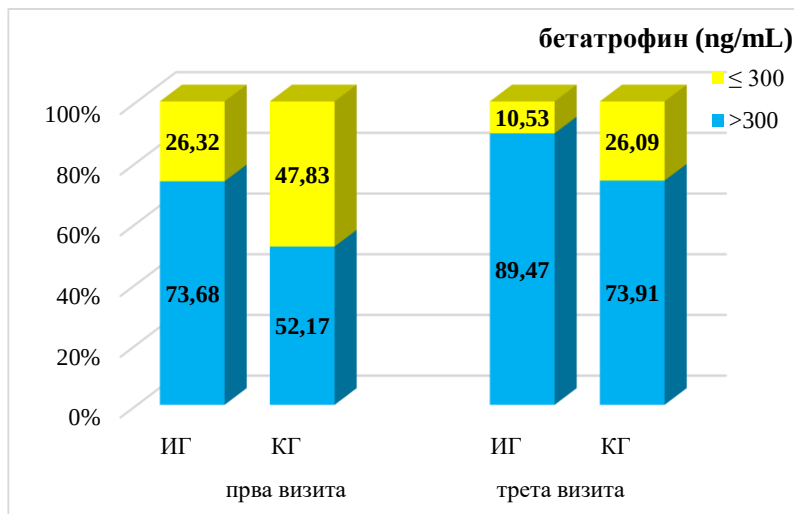
Во третиот триместар покачен бетатрофин имаа 17(89.47%) пациентки од ИГ и 17(73.91%) пациентки од КГ, без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.258$). (табела 39, слика 31)

Табела 39. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на бетатрофин на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
Бетатрофин (ng/mL)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
≤ 300	8	2 (10.53)	6 (26.09)	$p=0.258$
>300	34	17 (89.47)	17 (73.91)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

X^2 (Chi-square test)



Слика 31. Графички приказ на дистрибуција на вредности на бетатрофин на прва и трета визита – ИГ/КГ

Во првиот триместар висфатинот имаше просечна вредност од 2.12 ± 0.9 ng/mL во ИГ, 1.57 ± 0.7 ng/mL во КГ, разликата од просечни 0.55 ng/mL беше статистички сигнификантна, за $p=0.0339$. (табела 40, слика 32)

Во третиот триместар висфатинот имаше просечна вредност од 4.27 ± 0.8 ng/mL во ИГ, 2.67 ± 1.2 ng/mL во КГ, разликата од просечни 1.6 ng/mL беше статистички сигнификантна, за $p=0.000012$. (табела 40, слика 32а)

Гравидните пациентки со гестациски дијабетес имаа сигнификантно повисоки вредности на висфатин во првиот и третиот триместар на бременоста од гравидните пациентки без гестациски дијабетес.

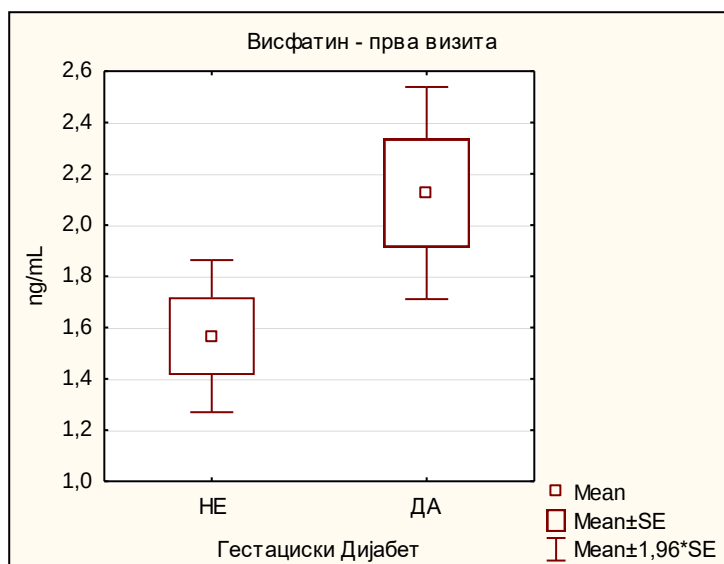
Табела 40. Вредности на висфатин на прва и трета визита – ИГ / КГ

Висфатин (ng/mL)			
групи	статистички параметри	визита 1	визита 3
ИГ	n	19	19
	mean $\pm$ SD	2.12 ± 0.9	4.27 ± 0.8
	min – max	0.27 – 4.5	3.02 – 5.51
КГ	n	23	23
	mean $\pm$ SD	1.57 ± 0.7	2.67 ± 1.2
	min – max	0.26 – 2.98	0.62 – 5.24
p-level		t=2.19 *p=0.0339	t=4.98 ***p=0.000012

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

t(Student t-test)

*sig $p<0.05$, ***sig $p<0.0001$



Слика 32. Графички приказ на просечен висфатин на прва визита – ИГ/КГ



Слика 32а. Графички приказ на просечен висфатин на трета визита – ИГ/КГ

Покачен висфатин имаа во првиот триместар несигнификантно почесто гравидните пациентки со гестациски дијабетес – 14(73.68%) vs 11(47.83%), $p=0.089$. (табела 41, слика 33)

Табела 41. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на висфатин на прва визита – ИГ / КГ

прва визита				
Висфатин (ng/mL)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
0.2 – 1.5	17	5 (26.32)	12 (52.17)	$X^2=2.89$ $p=0.089$
>1.5	25	14 (73.68)	11 (47.83)	

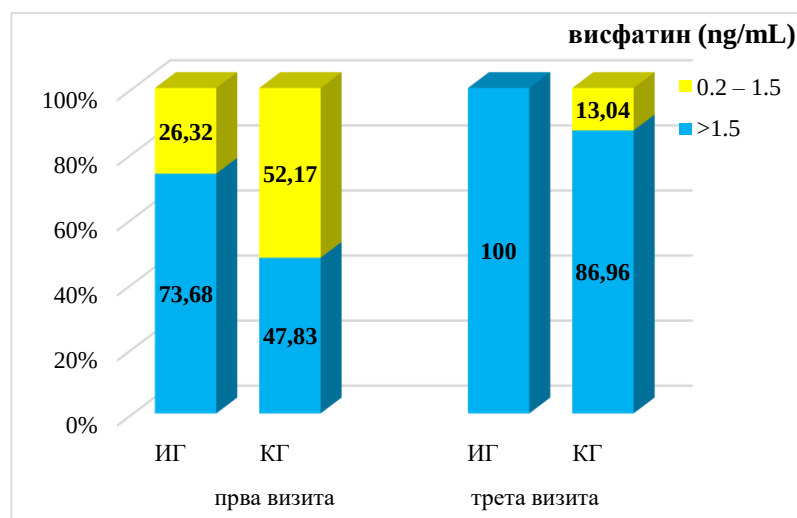
ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)

Во третиот триместар покачен висфатин имаа сите пациентки со гестациски дијабетес наспроти 20(86.96%) пациентки без гестациски дијабетес, но без статистички сигнификантна разлика ($p=0.239$). (табела 42, слика 33)

Табела 42. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на висфатин на трета визита – ИГ / КГ

трета визита				
Висфатин (ng/mL)	групи			p-level
	n	ИГ n (%)	КГ n (%)	
0.2 – 1.5	3	0	3 (13.04)	Fisher's exact $p=0.239$
>1.5	39	19 (100)	20 (86.96)	

ИГ(гестациски дијабетес), КГ(без гестациски дијабетес)



Слика 33. Графички приказ на дистрибуција на вредности на висфатин на прва и трета визита – ИГ/КГ

ОБЕЗНИ ПАЦИЕНТКИ

Бидејќи gravidните пациентки имаа сигнификантно различен BMI, во истражувањето беа споредувани дијагностичките маркери меѓу пациентките со нормална телесна тежина, со прекумерна телесна тежина и обезните пациентки, согласно вредностите на BMI.

Почетните вредности на биомаркерот адипонектин, земени во прв триместар изнесуваа просечно $9.14 \pm 2.9 \mu\text{g ml}^{-1}$ во групата пациентки со нормална телесна тежина, во ИГ, $7.82 \pm 2.5 \mu\text{g ml}^{-1}$ во групата пациентки со прекумерна телесна тежина, $7.13 \pm 1.2 \mu\text{g ml}^{-1}$ во групата обезни пациентки ($p=0.01$). (табела 43, слика 34)

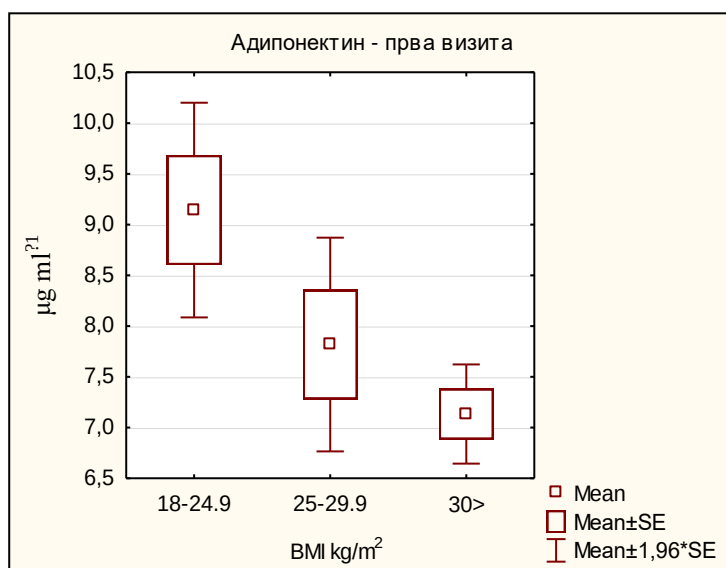
Разликата меѓу трите групи во однос на вредностите на адипонектин беше статистички значајна, со вкупна статистичка сигнификантност за $p=0.01$. Post-hoc анализата за меѓугрупни компарации покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на сигнификантно повисоки просечни вредности на адипонектин во првиот триместар во групата пациентки со BMI 18 – 24.9 kg/m^2 во однос на просечните вредности на адипонектин во групата пациентки со BMI 30 > kg/m^2 ($p=0.0088$). (табела 43)

Табела 43. Вредности на адипонектин на прва визита во зависност од BMI

Адипонектин ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	прва визита BMI (kg/m^2)			p-level
	18 – 24.9	25 – 29.9	30 >	
n	30	22	24	F=4.92 $p=0.01$ 18.24.9 vs >30 $p=0.0088$
mean $\pm$ SD	9.14 ± 2.9	7.82 ± 2.5	7.13 ± 1.2	
min – max	4.6 – 14.7	4.3 – 13.5	4.6 – 9.2	

F(Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

sig $p<0.01$, *sig $p<0.0001$



Слика 34. Графички приказ на просечен адипонектин на прва визита во зависност од BMI

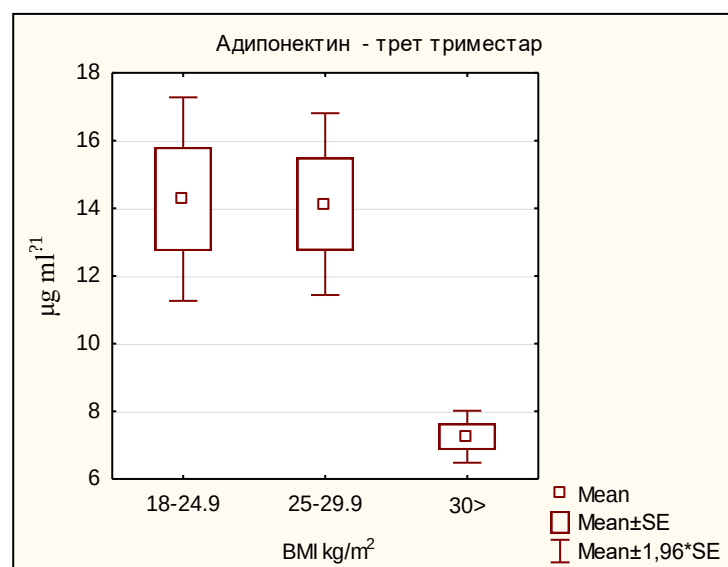
За $p < 0.0001$ и во третиот триместар се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во вредностите на адипонектин во зависност од BMI. Post-hoc анализата за меѓугрупни компарации покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на сигнификантно повисоки просечни вредности на адипонектин во групата пациентки со нормална телесна тежина во однос на обезните пациентки (14.27 ± 5.1 vs 7.25 ± 2.4 , $p = 0.0003$) и во групата пациентки со прекумерна телесна тежина во однос на обезните пациентки (14.12 ± 6.9 vs 7.25 ± 2.4 , $p = 0.00011$). Просечните вредности на адипонектин меѓу пациентките со нормална и прекумерна телесна тежина не се разликуваа сигнификантно (14.27 ± 5.1 vs 14.12 ± 6.9 , $p > 0.05$). (табела 44, слика 35)

Табела 44. Вредности на адипонектин на трета визита во зависност од BMI

трета визита				
Адипонектин ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	BMI (kg/m^2)			p-level
	18 – 24.9	25 – 29.9	30>	
n	11	26	38	F=19.07 $p < 0.0001$
mean $\pm$ SD	14.27 ± 5.1	14.12 ± 6.9	7.25 ± 2.4	18.24.9 vs >30 *** $p = 0.0003$
min – max	4.8 – 24.1	4.8 – 28.2	3.2 – 14.8	25-29.9 vs >30 *** $p = 0.00011$

F(Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

***sig $p < 0.0001$



Слика 35. Графички приказ на просечен адипонектин на трета визита во зависност од BMI

Адипонектинот имаше пониски вредности од референтните во првиот триместар кај 1(3.33%) пациентки со нормална телесна тежина, 1(4.55%) пациентки со прекумерна телесна тежина, 3(12.5%) обезни пациентки, без статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи ($p = 0.51$). (табела 45, слика 36)

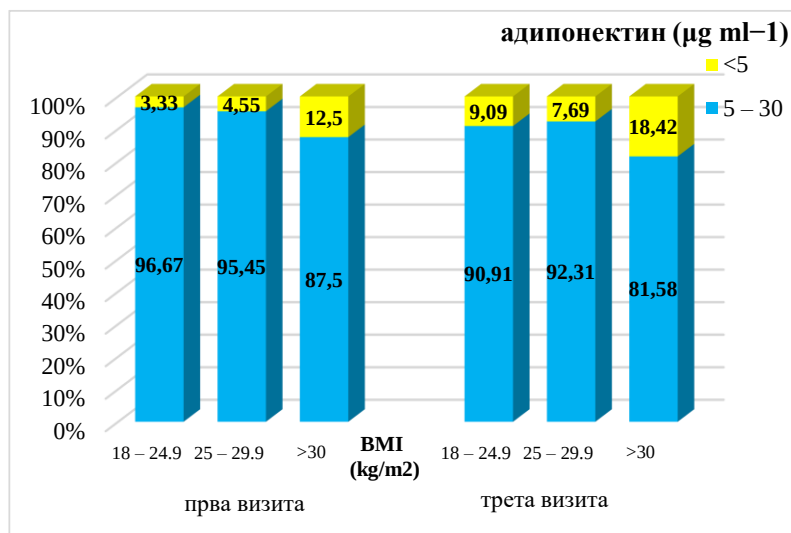
Табела 45. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на адипонектин на прва визита во зависност од BMI

прва визита					
Адипонектин ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	BMI (kg/m^2)				p-level
	n	18 – 24.9	25 – 29.9	30>	
<5	5	1 (3.33)	1 (4.55)	3 (12.5)	Fisher's exact p=0.51
5 – 30	71	29 (96.67)	21 (95.45)	21 (87.5)	

Статистички несигнификантна беше разликата во застапеноста на намалени вредности на адипонектин во третиот триместар кај гравидните пациентки со нормална телесна тежина, пациентки со прекумерна телесна тежина и обезните пациентки – 1(9.09%) vs 2(7.69%) vs 7(18.42%), p=0.52. (табела 46, слика 36)

Табела 46. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на адипонектин на трета визита во зависност од BMI

трета визита					
Адипонектин ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	BMI (kg/m^2)				p-level
	n	18 – 24.9	25 – 29.9	30>	
<5	10	1 (9.09)	2 (7.69)	7 (18.42)	Fisher's exact p=0.52
5 – 30	65	10 (90.91)	24 (92.31)	31 (81.58)	



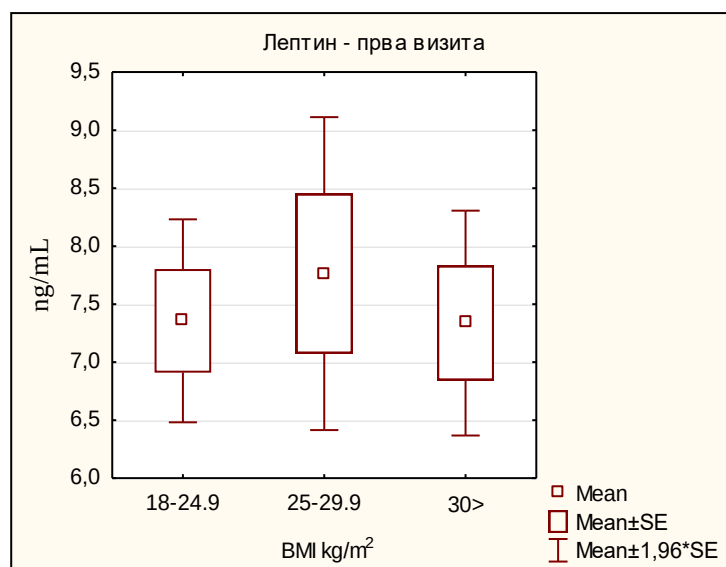
Слика 36. Графички приказ на дистрибуција на вредности на адипонектин на прва и трета визита во зависност од BMI

Во првиот триместар лептинот имаше слични вредности кај гравидните пациентки со BMI 18 – 24.9 kg/m^2 , 25 – 29.9 и 30>, односно, статистички несигнификантна беше разликата во просечните вредности на лептин меѓу овие три групи ($7.36 \pm 2.4 \text{ ng/mL}$ vs $7.76 \pm 3.2 \text{ ng/mL}$ vs $7.34 \pm 2.4 \text{ ng/mL}$, p=0.83). (табела 47, слика 37)

Табела 47. Вредности на лептин на прва визита во зависност од BMI

Лептин (ng/mL)	прва визита BMI (kg/m ²)			p-level
	18 – 24.9	25 – 29.9	30>	
n	30	22	24	F=0.19 p=0.83
mean ± SD	7.36 ± 2.4	7.76 ± 3.2	7.34 ± 2.4	
min – max	3 – 13.2	4.2 – 14	3.8 – 13.2	

F(Analysis of Variance)



Слика 37. Графички приказ на просечен лептин на прва визита во зависност од BMI

Највисоки вредности на лептин во третиот триместар беа регистрирани кај обезните gravidни пациентки (просечни 19.04 ± 10.6 ng/mL, медијана 15.95 ng/mL), следено со пациентки со прекумерна телесна тежина (просечни 16.15 ± 7.9 ng/mL, медијана 13.7 ng/mL) и пациентки со нормална телесна тежина (просечни 13.21 ± 12.1 ng/mL, медијана 8.3 ng/mL²). (табела 48, слика 38)

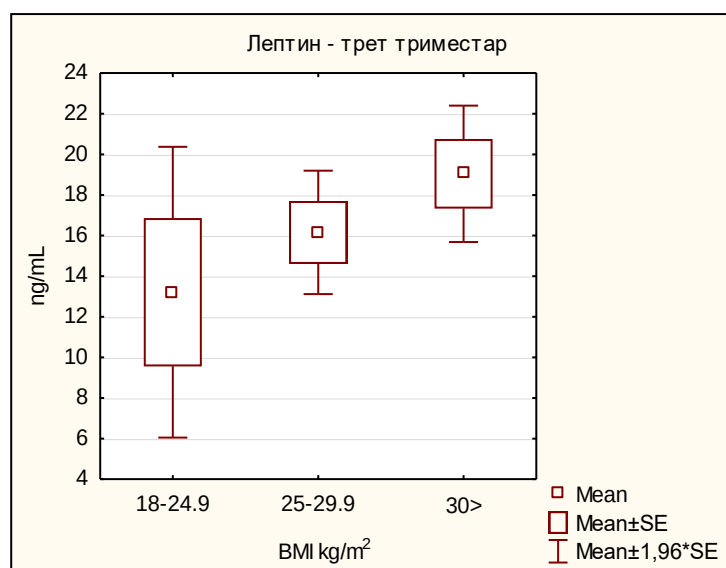
Разликите во вредностите на лептин меѓу трите групи беа статистички сигнификантни ($p=0.0119$), и се резултат на значајно повисоки вредности на лептин во групата со BMI $30>$ kg/m² наспроти групата со BMI $18 - 24.9$ kg/m² (15.95 vs 8.3 ng/mL, $p=0.01$). (табела 48)

Табела 48. Вредности на лептин на трета визита во зависност од BMI

трета визита				
Лептин (ng/mL)	BMI (kg/m ²)			p-level
	18 – 24.9	25 – 29.9	30>	
n	11	26	38	H=8.86 *p=0.0119 18.24.9 vs 30> *p=0.01
mean ± SD	13.21 ± 12.1	16.15 ± 7.9	19.04 ± 10.6	
median (IQR)	8.3 (7 – 14.7)	13.7 (11.2 – 18.7)	15.95 (13.2 – 18.8)	

F(Analysis of Variance), post-hoc Tukey honest test

*sig p<0.05



Слика 38. Графички приказ на просечен лептин на трета визита во зависност од BMI

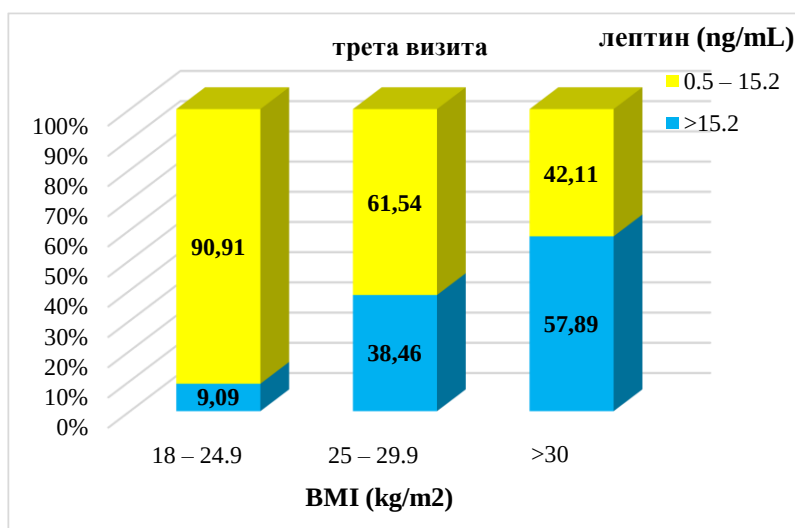
Сите гравидни пациентки во првиот триместар имаа нормални вредности на лептин. Во третиот триместар лептинот беше покачен кај 1(9.09%) пациентки со нормална телесна тежина, 10(38.46%) со прекумерна телесна тежина и 22(57.89%) обезни пациентки. Разликите во зачестеност на покачени вредности на лептин во зависност од BMI беа статистички сигнификантни (p=0.0126) и се должат на значајно почеста застапеност на покачен лептин во третиот триместар кај обезни наспроти пациентки со нормална телесна тежина (p=0.0055). (табела 49, слика 39)

Табела 49. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на лептин на трета визита во зависност од BMI

трета визита					
Лептин (ng/mL)	BMI (kg/m ²)				p-level
	n	18 – 24.9	25 – 29.9	>30	
0.5 – 15.2	42	10 (90.91)	16 (61.54)	16 (42.11)	X ² =8.74 *p=0.0126
>15.2	33	1 (9.09)	10 (38.46)	22 (57.89)	

X²(Chi-square test)

*sig p<0.05



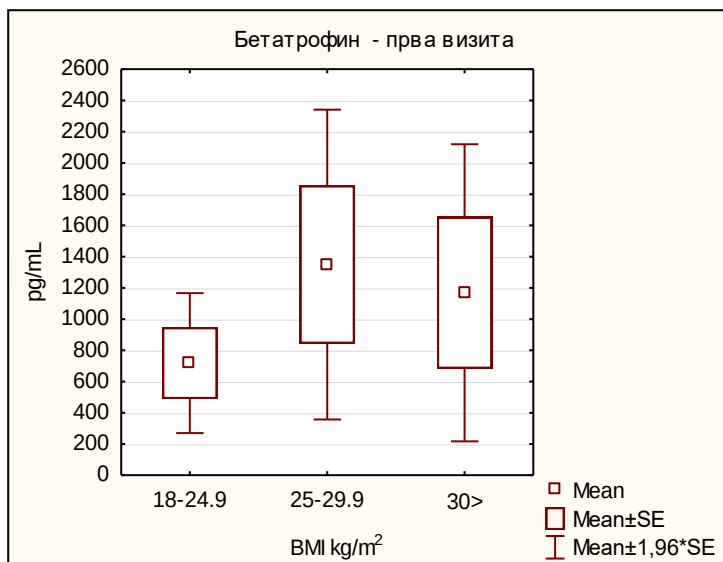
Слика 39. Графички приказ на дистрибуција на вредности на лептин на трета визита во зависност од BMI

Просечните вредности на бетатрофин во првиот триместар изнесуваа 717.96 ± 457.6 , 1349.05 ± 1893.7 и 1168.58 ± 2327.8 pg/mL, соодветно кај пациентките со нормална телесна тежина, прекумерна телесна тежина и обезни пациентки; медијалните вредности изнесуваа 731.5, 439.3 и 357.1 pg/mL, соодветно кај пациентките со нормална телесна тежина, прекумерна телесна тежина и обезни пациентки, без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.432$). (табела 50, слика 40)

Табела 50. Вредности на бетатрофин на прва визита во зависност од BMI

прва визита				
Бетатрофин (pg/mL)	BMI (kg/m ²)			p-level
	18 – 24.9	25 – 29.9	30>	
n	4	14	23	H=1.68 p=0.432
mean $\pm$ SD	717.96 $\pm$ 457.6	1349.05 $\pm$ 1893.7	1168.58 $\pm$ 2327.8	
median (IQR)	731.5(330.02–1105.9)	439.3(223.5–2038.3)	357.1(221.4–1289.2)	

H(Kruskal-Wallis test)



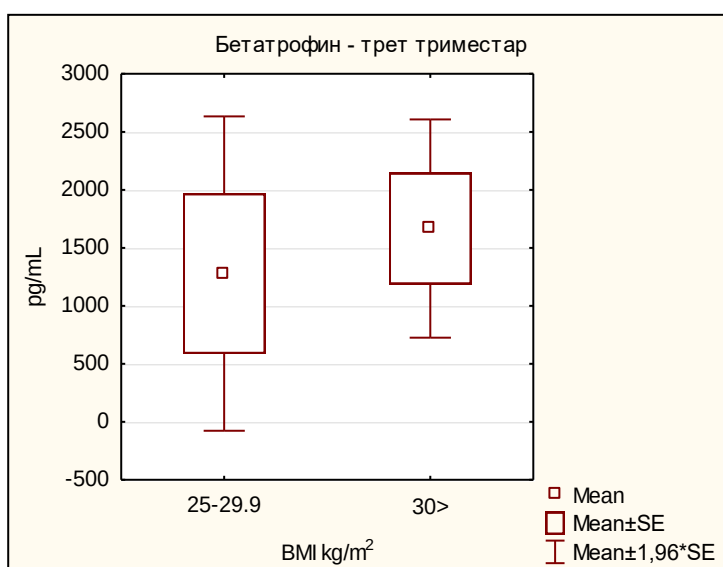
Слика 40. Графички приказ на просечен бетатрофин на прва визита во зависност од BMI

Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во вредностите на бетатрофин во третиот триместар меѓу гравидните пациентки со BMI 25 – 29.9 и 30> kg/m² (median 728.3 vs 486.4 ng/mL, p=0.39). Просечните вредности изнесуваа 1277.93 ± 1545.7 и 1666.85 ± 2879.9 ng/mL, соодветно во групите со BMI 25 – 29.9 и 30> kg/m². (табела 51, слика 41)

Табела 51. Вредности на бетатрофин на трета визита во зависност од BMI

Бетатрофин (pg/mL)	трета визита BMI (kg/m ²)		p-level
	25 – 29.9	30>	
n	5	36	Z=0.85 p=0.39
mean ± SD	1277.93 ± 1545.7	1666.85 ± 2879.9	
median (IQR)	728.3(448.3 – 771.5)	486.4(314.77 – 1629.4)	

Z(Mann-Whitney U test)



Слика 41. Графички приказ на просечен бетатрофин на трета визита во зависност од BMI

Во првиот триместар бетатрофинот беше покачен кај 3(75%) пациентки со нормална телесна тежина, 10(71.43%) со прекумерна телесна тежина и 12(52.17%) обезни пациентки. Разликите во зачестеност на покачени вредности на бетатрофин меѓу трите групи не беа статистички сигнификантни ($p=0.51$). (табела 52, слика 42)

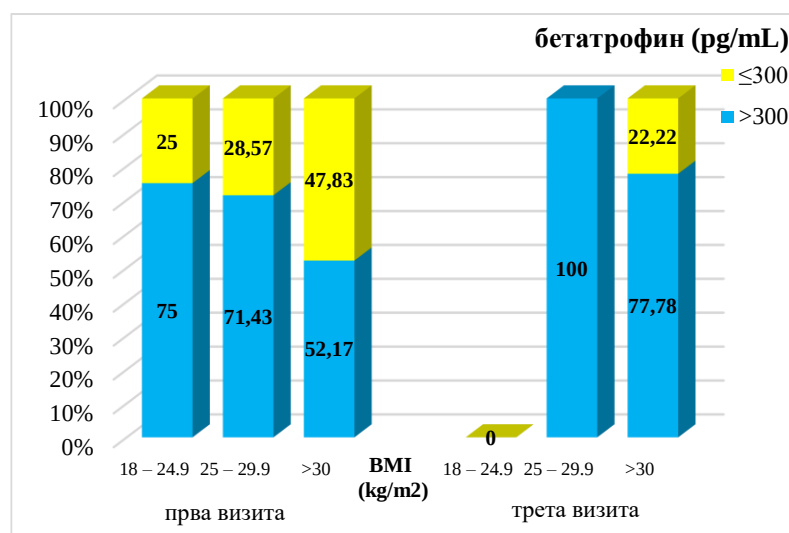
Табела 52. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на бетатрофин на прва визита во зависност од BMI

прва визита					
Бетатрофин (pg/mL)	BMI (kg/m ²)				p-level
	n	18 – 24.9	25 – 29.9	30>	
≤300	16	1 (25)	4 (28.57)	11 (47.83)	Fisher's exact p=0.51
>300	25	3 (75)	10 (71.43)	12 (52.17)	

Во третиот триместар 28 гравидни пациентки имаа покачен бетатрофин, сите обезни (77.78%).(табела 53, слика 42)

Табела 53. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на бетатрофин на трета визита во зависност од BMI

трета визита					
Бетатрофин (pg/mL)	BMI (kg/m ²)				p-level
	n	18 – 24.9	25 – 29.9	30>	
≤300	8	0	0	8 (22.22)	
>300	33	0	5 (100)	28 (77.78)	



Слика 42. Графички приказ на дистрибуција на вредности на бетатрофин на прва и трета визита во зависност од BMI

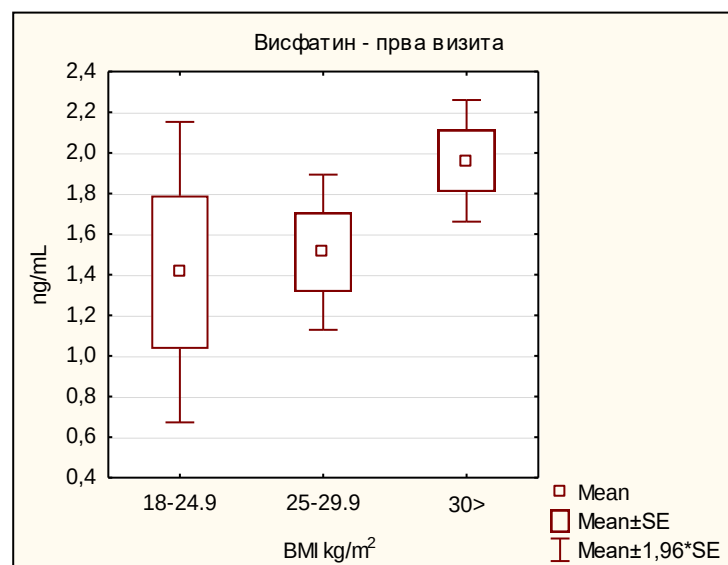
Просечните вредности на висфатин во првиот триместар изнесуваа 1.41 ± 0.7 , 1.51 ± 0.7 и 1.96 ± 0.7 ng/mL, соодветно кај пациентките со нормална телесна тежина, прекумерна

телесна тежина и обезни пациентки; медијалните вредности изнесуваа 1.51, 1.67 и 2.02 ng/mL, соодветно кај пациентките со нормална телесна тежина, прекумерна телесна тежина и обезни пациентки, без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.19$). (табела 54, слика 43)

Табела 54. Вредности на висфатин на прва визита во зависност од BMI

прва визита				
Висфатин (ng/mL)	BMI (kg/m ²)			p-level
	18 – 24.9	25 – 29.9	>30	
n	4	14	23	H=3.3 p=0.19
mean $\pm$ SD	1.41 $\pm$ 0.7	1.51 $\pm$ 0.7	1.96 $\pm$ 0.7	
median (IQR)	1.51 (0.85 – 1.97)	1.67 (0.92 – 2.06)	2.02 (1.4 – 2.32)	

H(Kruskal-Wallis test)



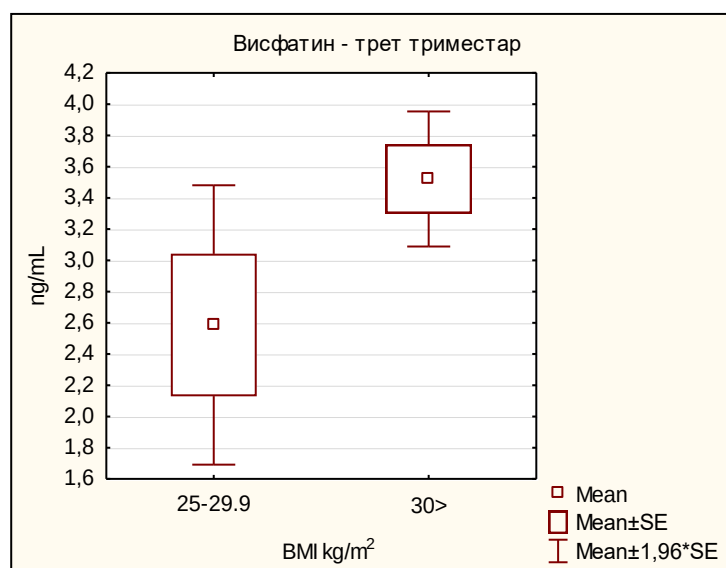
Слика 43. Графички приказ на просечен висфатин на прва визита во зависност од BMI

Вредностите на висфатин во третиот триместар меѓу гравидните пациентки со BMI 25 – 29.9 и 30> kg/m² не се разликува статистички сигнификантно (median 2.81 vs 3.4 ng/mL², $p=0.14$). Просечните вредности изнесуваа 2.59 $\pm$ 1.02 и 3.52 $\pm$ 1.3 ng/mL², соодветно во групите со BMI 25 – 29.9 и 30> kg/m². (табела 55, слика 44)

Табела 55. Вредности на висфатин на трета визита во зависност од BMI

трета визита			
Висфатин (ng/mL)	BMI (kg/m ²)		p-level
	25 – 29.9	>30	
n	5	36	Z=1.5 p=0.14
mean SD	2.59 ± 1.02	3.52 ± 1.3	
median (IQR)	2.81 (1.81 – 3.21)	3.4 (2.72 – 4.61)	

Z(Mann-Whitney U test)



Слика 44. Графички приказ на просечен висфатин на трета визита во зависност од BMI

Покачени вредности на висфатин беа регистрирани кај 2(50%) гравидни пациентки со нормална телесна тежина. 8(57.14%) пациентки со прекумерна телесна тежина, 14(60.87%) обезни пациентки, без статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи (p=1.0). (табела 56, слика 45)

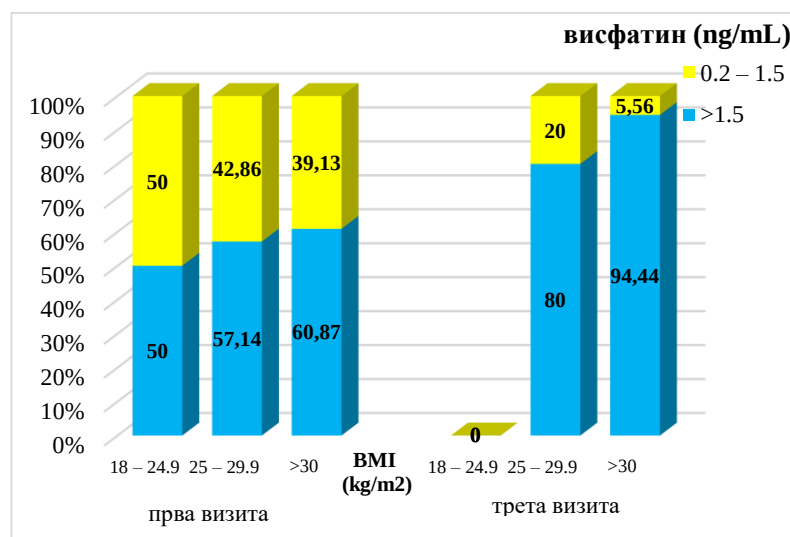
Табела 56. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на висфатин на прва визита во зависност од BMI

прва визита					
Висфатин (ng/mL)	BMI (kg/m ²)				p-level
	n	18 – 24.9	25 – 29.9	30>	
0.2 – 1.5	17	2 (50)	6 (42.86)	9 (39.13)	Fisher's exact p=1.0
>1.5	24	2 (50)	8 (57.14)	14 (60.87)	

Во третиот триместар висфатинот беше покачен кај 4(80%) пациентки со прекумерна телесна тежина и 34(94.44%) обезни пациентки. Тестираната разлика во дистрибуцијата на гравидни пациентки со нормален и покачен висфатин меѓу групите со BMI 25 – 29.9 и 30> kg/m² не беше статистички сигнификантна (p=0.33). (табела 57, слика 45)

Табела 57. Дистрибуција на нормални и покачени вредности на висфатин на трета визита во зависност од BMI

трета визита					
Висфатин (ng/mL)	BMI (kg/m ²)				p-level
	n	18 – 24.9	25 – 29.9	30>	
0.2 – 1.5	3	0	1 (20)	2 (5.56)	Fisher's exact p=0.33
>1.5	38	0	4 (80)	34 (94.44)	



Слика 45. Графички приказ на дистрибуција на вредности на висфатин на прва и трета визита во зависност од BMI

Логистичка регресиона анализа беше направена за да се утврди кои дијагностички биомаркери се независни сигнификантни предиктори за гестациски дијабетес.

Од анализираните биомаркери адипонектин, лептин, бетатрофин и висфатин, како независен дијагностичен предиктор анализата го прикажа висфатинот ($p=0.047$); со зголемување на висфатинот за 1 ng/mL шансата за појава на гестациски дијабетес се зголемува за 19.3% (OR = 1.193 95% CI 1.011-2.935). (табела 58)

Табела 58. Бинарна логистичка регресиона анализа за гестациски дијабетес

варијабла	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
адипонектин	-0.206	0.129	2.562	1	0.109	0.814	0.632	1.047
лептин	0.084	0.098	0.733	1	0.392	1.087	0.898	1.317
бетатрофин	0.000	0.000	1.146	1	0.284	1.000	1.000	1.001
висфатин	0.896	0.252	3.934	1	*0.047	1.193	1.011	2.935

*sig $p<0.05$

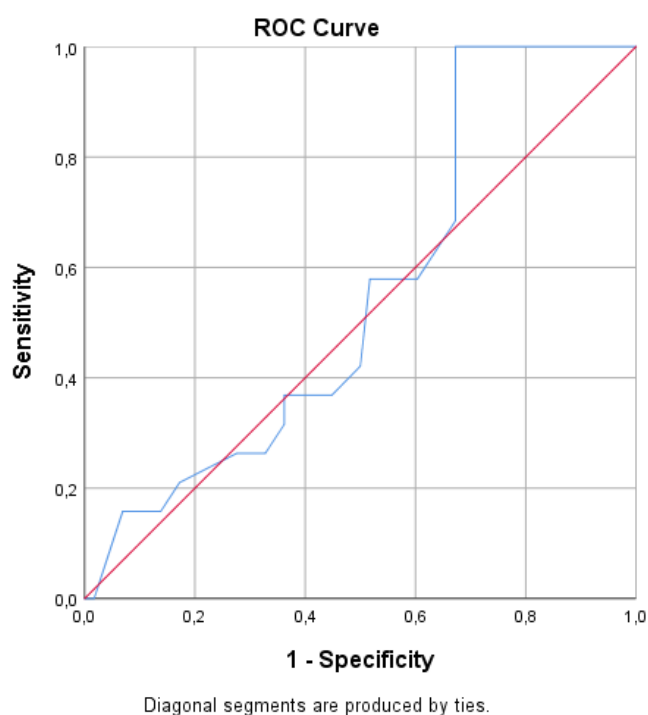
ROC анализа

Во истражувањето беше користена ROC анализа за да се одреди дискриминаторската способност на дијагностичките биомаркери во разграничување на гравидни пациентки со/без гестациски дијабетес.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за адипонектин има вредност од 0.551(AUC=0.551, CI 95% 0.413-0.690), што укажува дека овој биомаркер нема дискриминаторска способност во разграничување на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно нема дијагностичка корисност за ова заболување. (табела 59,слика 46)

Табела 59. Плоштината под ROC крива за адипонектин

варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
адипонектин	0.551	0.071	0.504	0.413	0.690

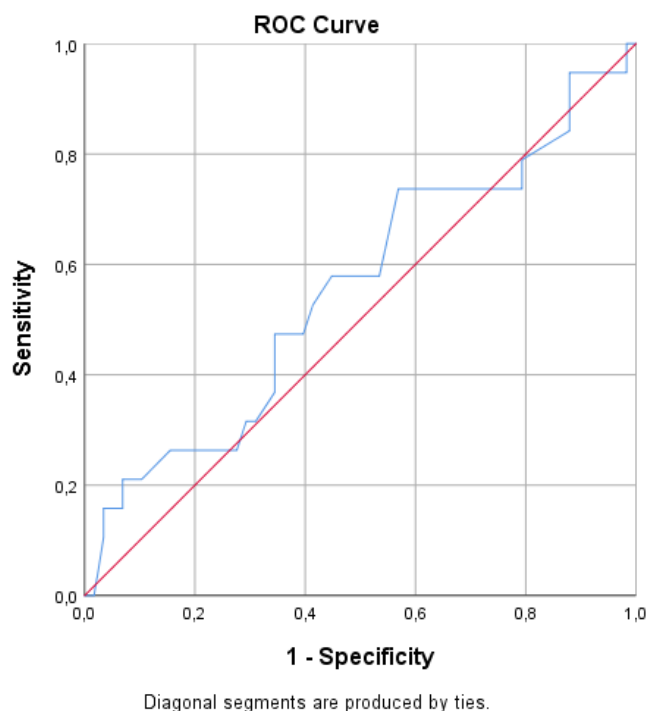


Слика 46. ROC крива за адипонектин во дијагноза на гестациски дијабетес

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за лептин има вредност од 0.555(AUC=0.555, CI 95% 0.400-0.711), што укажува дека овој биомаркер нема дискриминаторска способност во разграничување на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно нема дијагностичка корисност за ова заболување. (табела 60,слика 47)

Табела 60. Плоштината под ROC крива за лептин

варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
лептин	0.555	0.079	0.471	0.400	0.711



Слика 47. ROC крива за лептин во дијагноза на гестациски дијабетес

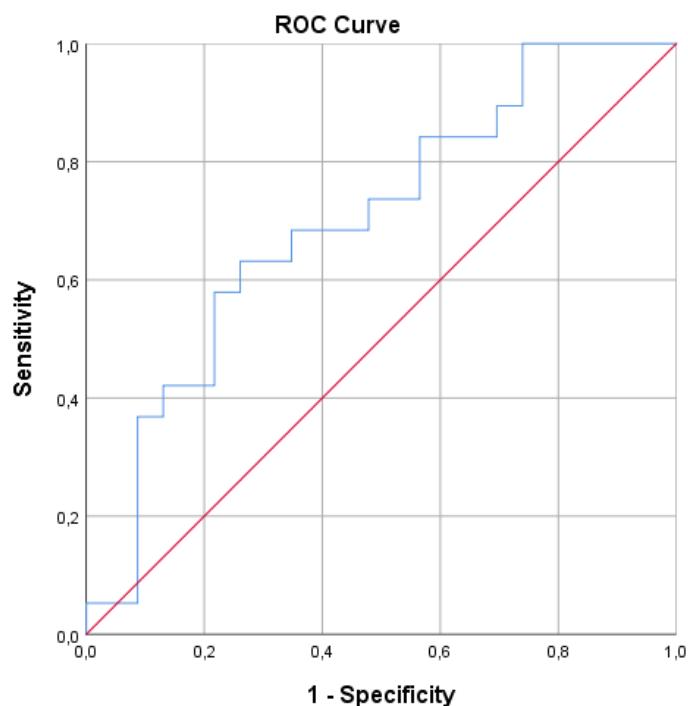
Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за бетатрофин има вредност од 0.700 (AUC=0.700, CI 95% 0.540-0.860), што укажува дека овој биомаркер има добра дискриминаторска способност во разграничување на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно има добра дијагностичка корисност за ова заболување. (табела 61, слика 48)

Табела 61. Плоштината под ROC крива за бетатрофин

варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
бетатропин	0.700	0.082	0.027	0.540	0.860

Во оваа кохорта на гравидни пациентки cut off, односно граничната вредност на бетатрофин од која почнува детекцијата на позитивните случаи, односно случаите со

гестациски дијабетес изнесува 457.81 pg/mL, со сензитивност од 63.2% и специфичност од 65.2%.



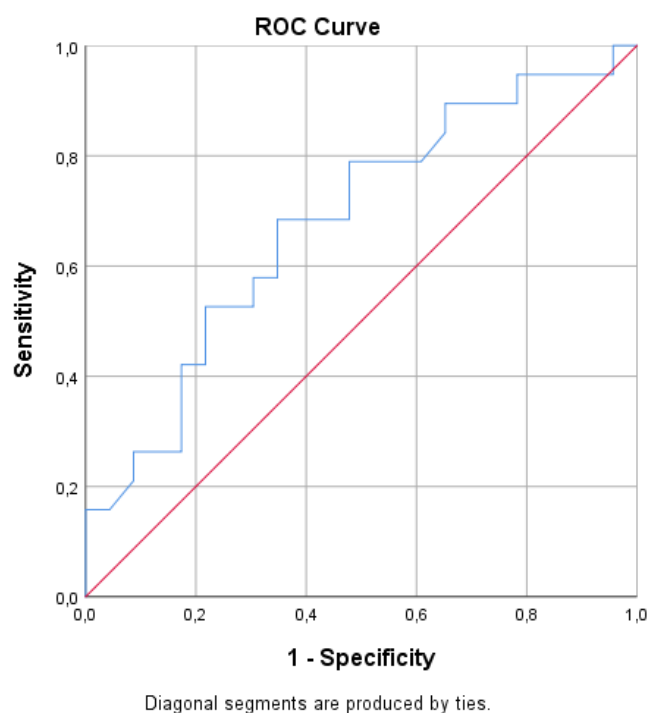
Слика 48. ROC крива за бетатрофин во дијагноза на гестациски дијабетес

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за висфатин има вредност од 0.680 (AUC=0.680, CI 95% 0.516-0.844), што укажува дека овој биомаркер има доволна дискриминаторска способност во разграничување на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно има доволна дијагностичка корисност за ова заболување. (табела 62, слика 49)

Табела 62. Плоштината под ROC крива за висфатин

варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
висфатин	0.680	0.084	0.047	0.516	0.844

Во оваа кохорта на гравидни пациентки cut off, односно граничната вредност на висфатин од која почнува детекцијата на позитивните случаи, односно случаите со гестациски дијабетес изнесува 1.85 ng/mL, со сензитивност од 63.2% и специфичност од 65.2%.

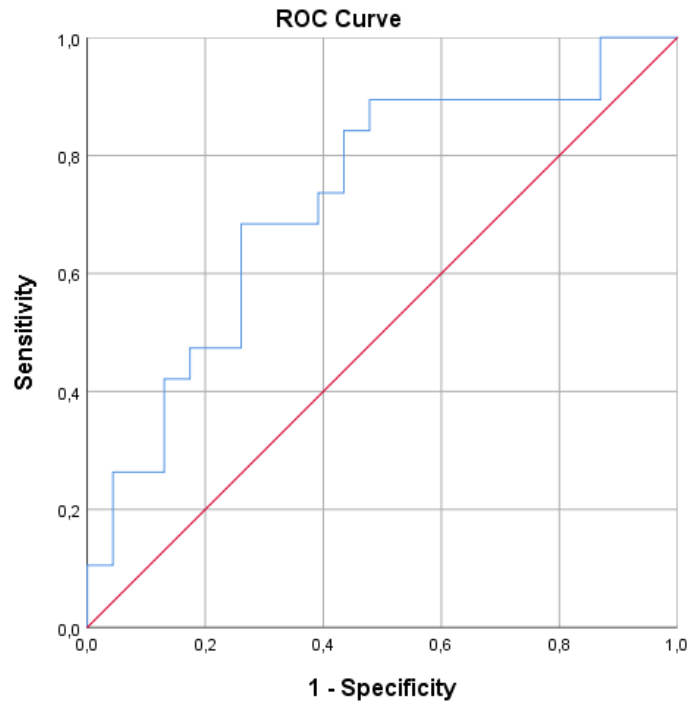


Слика 49. ROC крива за висфатин во дијагноза на гестациски дијабетес

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за комбинација на двата биомаркери бетатрофин и висфатин има вредност од 0.725 (AUC=0.725, CI 95% 0.569-0.882), што укажува дека користењето на двата биомаркери ја зголемува дијагностичката корисност за гестациски дијабетес, со сензитивност од 68.4% и специфичност од 69.6% (табела 63, слика 50)

Табела 63. Плоштината под ROC крива за висфатин

варијабла	AUC	Std. Error ^a	Sig.	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
бетатрофин+висфатин	0.725	0.08	0.013	0.569	0.882



Слика 50. ROC крива за бетатрофин+висфатин во дијагноза на гестациски дијабетес

7. Дискусија

Гестацискиот дијабетес мелитус е една од најчестите компликации кои што се појавуваат во текот на бременоста. Дијагнозата на гестацискиот дијабетес се поставува подоцна во бременоста (од 24-28 гестациска недела) со ОГТТ со 75 грама глукоза. Нормалните вредности на гликемија се до 5,1mmol/L- на гладно , 10 mmol/L- во 60 мин. и 8,5mmol/L во 120 минута. (81). Земајќи го во предвид ОГТТ како референтен дијагностички критериум за поставување на дијагноза на гестациски дијабетес , HbA1c >40 mmol/mol (5,8%) покажува адекватна специфичност во дијагнозата на гестацискиот дијабетес (94,9%), но ниска сензитивност (26,4%). Вредностите на HbA1c од 31 mmol/mol (5,0%) презентираат адекватна сензитивност (89,7%) , но ниска специфичност (32,6%) за да го детектираат гестацискиот дијабетес (136). Комбинација на ОГТТ и HbA1c може да бидат корисни во поставувањето на дијагнозата на гестацискиот дијабетес (136). ОГТТ се изведува од 24-28 гестациска недела- кон крајот на вториот триместар кога веќе поголем дел од бременоста е поминат.

Затоа е важно да се направат повеќе клинички студии во насока на докажување на досегашните предиктори и секако во откривање на нови предиктори на гестацискиот дијабетес, се со цел понавремено да се постави дијагноза и секако да се овозможи поран третман, што пак директно ќе влијае на намалување на последиците и по мајката и по плодот.

Токму поради тоа целта на нашата студија е да се испитуваат адипонектин, лептин, бетатрофин и висфатин како можни биомаркери за поставување на дијагноза на гестацискиот дијабетес.

Бројни студии ги испитувале различните хормони и цитокини кои што се секретираат од адипозното ткиво и кои што се инволвирани во метаболната алтерација која што е потребна за да настане гестацискиот дијабетес мелитус.

Нашата студија е проспективна, неинтервенциска, контролирана студија. Во студијата беа вклучени вкупно 100 гравидни пациентки, на возраст од 18-46 години, спонтано забременети и со *in vitro* фертилизација. Пациентките беа следени вкупно 9 месеци колку што и траеше бременоста, а пак целосното времетраење на студијата за сите пациентки беше 2 години. Целосното испитување го завршија 78 пациентки. Десет пациентки имаа спонтан абортус уште во текот на првиот триместар. Шест пациентки предвремено се породиле во текот на третиот триместар и практично не го завршија испитувањето. Шест пациентки не се јавиле после првиот преглед на понатамошните прегледи и не влегоа во статистичката обработка во оваа студија.

Кај 19 пациентки (24.68%) во текот на вториот триместар (24-28 гестациска недела) беше направен ОГТТ и беше дијагностициран гестациски дијабетес и овие пациентки ја претставуваа **испитуваната група (ИГ)**. Останатите 58 пациентки (75.32%) се без гестациски дијабетес и ја сочинуваа **контролната група (КГ)**.

Пациентките од испитуваната и контролна група беа хомогени во однос на возраста. Просечната возраст на пациентките беше:

- 31.7 ± 3.9 години во групата со дијагностициран гестациски дијабетес
- 30.5 ± 4.4 години во групата без гестациски дијабетес,

Разликата не беше статистички сигнификантна во просечната возраст помеѓу двете компарирани групи ($p=0.13$).

Во моментот на изведување на студијата испитаничките со/без гестациски дијабетес имаа просечно слична гестациска недела на бременост (10.32 ± 1.7 vs 10.07 ± 1.9 , $p=0.62$).

Бремените жени од испитуваната група имаа просечна телесна тежина 83.42 ± 13.9 , а пак пациентките од контролната група имаа просечна тежина од 71.64 ± 14.6 кг. Бремените жени од испитуваната група имаа сигнификантно поголема телесна тежина ($p=0.0029$).

Индексот на телесна маса во првиот и во третиот триместар на бременоста се разликуваше за просечни 5.1 kg/m^2 помеѓу двете групи и разликата беше статистички сигнификантна, ($p=0.00045$). Пациентките со гестациски дијабетес имаа значајно поголем Индекс на телесна маса во првиот триместар. BMI од 30 kg/m^2 и повисоко беше застапено во 66.67% во испитуваната група vs 20.69% во контролната група и разликата беше сигнификантна ($p=0.0002$).

Индексот на телесна маса во третиот триместар на бременоста имаше разлика од просечни 4.57 kg/m^2 помеѓу двете групи и беше статистички сигнификантна ($p=0.00113$). И во третиот триместар пациентките со гестациски дијабетес имаа значајно поголем Индекс на телесна маса од пациентките без гестациски дијабетес. BMI од 30 kg/m^2 и повисоко беше застапено во 89.47% во испитуваната група vs 37.5% во контролната група и разликата беше сигнификантна ($p=0.0001$).

Разликата во дистрибуцијата на одделните категории BMI во третиот триместар од бременоста меѓу двете групи беше статистички сигнификантна ($p=0.00037$).

Бројни студии покажале дека добивањето на телесна тежина во првите два триместри од бременоста резултира со поголема количина на масно ткиво и пациентите со повисок индекс на телесната маса добиваат уште повеќе масно ткиво кое што сериозно ја афектира инсулинската резистенција кај мајката (137). Кај жени кои што не се бремени зголемениот индекс на телесна маса и зголемената количина на масно ткиво се асоцирани со покачени нивоа на серумскиот интерлеукин-6 (IL-6). Тој пак кај обезните гравидни пациентки се секретира од плацентата што може да води до хроничен инфламаторен процес во масното ткиво и понатамошен развој на инсулинска резистенција во бременоста (138).

Liu и соработниците во нивната студија ја следеле врската помеѓу стапката на гестациското зголемување на телесната тежина пред поставувањето на дијагнозата на гестациски дијабетес и последователниот ризик од добивање на гестациски дијабетес. Студијата е работена во Пекинг во временскиот период од Мај 2012 година до Август 2012 година. Студијата ја сочинувале 90 пациентки со дијагностициран гестациски дијабетес и 165 здрави пациентки во контролната група. Резултатите се дека ризикот од добивање на гестациски дијабетес мелитус се зголемувал со зголемување на стапките на гестациско зголемување на телесната тежина и тоа во текот на раната бременост (137).

Последните систематски прегледи и направената метаанализа на 13 Англиски и Француски публикации имале за цел да се покаже ефектот од индексот на телесната маса (BMI) на исходите од бременоста и тие покажале дека жени со BMI > 40 kg/m^2 биле во зголемен ризик од добивање на гестациски дијабетес за разлика од оние жени кои биле

со БМИ од 18,5-24,9 кг/м² (17% vs 3,9% релативен ризик). Ризикот од хипертензивни пореметувања во текот на бременоста изнесувал 15,9% за оние со БМИ>40 кг/м² а пак 3,5% за оние со БМИ од 18,5-24,9 кг/м². Релативниот ризик за породување со царски рез во групата со БМИ>40 кг/м² изнесувал 47,7% vs 26,0% во групата со нормален индекс на телесна маса. И за плодот постојат полоши исходи во текот на бременост за оние бебиња кои биле родени од мајки со индекс на телесна маса >40 кг /м². Кај нив постои зголемен релативен ризик од хипогликемија за 4,1% за разлика од 1,4% релативен ризик за бебињата родени од мајки со нормален БМИ. Макросомија била со повисок релативен ризик кај обезните мајки и тоа во 12,9% наспроти 6,2% за оние бебиња родени од мајки со нормален БМИ. Ризикот од инфекции бил 2,8% за оние бебиња родени од обезни мајки наспроти 1,3% за бебињата родени од мајки со нормален БМИ. Породилната траума била со релативен ризик од 1,3% наспроти 0,9%, респираторниот дистрес бил со релативен ризик од 5,1% наспроти 2,7%, смрт кај новороденото било со релативен ризик од 1,4% наспроти 0,9% кај мајки со БМИ>40 кг/м² vs мајки со БМИ од 18,5-24,9 кг/м². Потребата од понатамошен третман во единиците за интензивна нега бил со 13,5% релативен ризик за бебињата родени од мајки со БМИ>40 кг/м² наспроти 9,5% за оние бебиња родени од мајки со нормален индекс на телесна маса (139).

Заклучокот е дека постои линеарна асоцијација помеѓу индексот на телесната маса во првата половина на бременоста (пред 20-та гестациска недела) и речиси сите несакани исходи од бременоста и за мајката и за плодот (139).

Исто така постојат бројни студии кои што го следеле ефектот на добивање на телесна тежина кај мајката во текот на вториот и третиот триместар и следени се исходите и за мајката и за плодот. Една таква студија е онаа на Durie и соработниците. Ретроспективна кохортна студија на единечни бремености работена во Њујорк од Јануари 2004 година до Декември 2008 година. Жените биле групирани според индексот на телесната маса пред забременување и било калкулирано гестациското добивање во телесна тежина во текот на вториот и третиот триместар. 73 977 жени биле евалуирани. Од нив 4% биле потхранети, 48% биле со нормална телесна тежина и 24% биле обезни и тоа: 13% биле со обезност класа 1, 6% биле со обезност класа 2 и 5% биле со обезност класа 3. Показана е асоцијација на зголемено добивање на телесна тежина во текот на вториот и третиот триместар од бременоста со раѓање на бебиња кои се големи за гестациската возраст и зголемена стапка на породување со царски рез, со исклучок на оние кои биле потхранети и со обезност класа 3 (140).

Токму поради сите овие компликации кои се појавуваат и кај мајката и кај плодот од зголемената телесна тежина предконцепциски а и во текот на бременоста, е неопходна рана идентификација на сите жени со обезност кои планираат бременост, како што и редовни прегледи на сите трудници и активно следење на нивната телесната тежина. При идентификација на овие обезни жени предконцепциски е потребно тие да ги добијат сите соодветни информации за ризиците кои ги носи обезноста и за мајката и за плодот и е потребно да се апострофира важноста од губитокот на телесната тежина пред забременување. На тој начин ќе се редуцира можноста од настанување на спонтан абортус, преекламсија и добивање на гестациски дијабетес во текот на бременоста. Исто така би се редуцирале долгорочните компликации од обезноста како хипертензија, слип апнеја, пулмонални и кардијални болести (141). Обезните жени со БМИ> 30 кг/м² кои во иднина планираат бременост се советуваат редовно да земаат фолна киселина од 5 мг

и тоа започнувајќи еден месец предкоцепциски и во текот на првиот триместар од бременоста (142). Пред да се започне обид за забременување е потребно да се прекине третманот со лекови за слабеење (143). Баријатрична хирургија се советува за сите оние пациентки кои имаат БМИ $>35 \text{ kg/m}^2$, кои имаат полицистичен оваријален синдром и кои се ановулаторни, за да ја подобрат фертилноста. Секако дека е потребно да се дадат совети од аспект на промени во начинот на живот- зголемена физичка активност, хигиено-диететски мерки, психолошко советување доколку е потребно најмалку 6 месеци пред обидот за забременување (144).

Бремените жени со обезност треба да бидат информирани за бенефитите од контролата на телесната тежина во текот на бременоста. Совети за вежби со низок интензитет и физичка активност од 150 минути неделно или пак 30 минути дневно физичка активност со умерен интензитет (145).

Потребен е ран скрининг во бременоста за евентуален преогзистирачки дијабетес мелитус тип 2 (146). Важно е да се врши суплементација со витамин Д кај оние пациентки кои се во дефицит (146). Бремените жени кои се со БМИ $>35 \text{ kg/m}^2$ потребно е да земаат Аспирин од најмалку 75 мг дневно (но не повеќе од 180 мг на ден) и тоа од 12 гестациска недела па се до раѓањето на бебето за да се редуцира ризикот од прееклампсија а сепак ризикот од гастроинтестинално крварење да биде минимален.

Ултразвучното мониторирање на плодот и првиот скрининг за фетални аномалии кај обезните трудници треба да се направи од 11 недела + 4 дена се до 13 гестациска недела +6 дена. Кај обезните жени со БМИ $>40 \text{ kg/m}^2$ потребно е да се направи ултразвучен преглед од 14-16 гестациска недела. Рутински морфолошки скен треба да се направи во вториот триместар и тоа од 20-22 гестациска недела а пак ултразвучен скен за растот во третиот триместар од 28-32 гестациска недела.

Во нашата студија гравидните пациентки од испитуваната и контролна група имаа слични вредности на инсулин во првиот триместар и третиот триместар ($p=0.21$ и $p=0.76$, соодветно).

Во истражувањето двете групи пациентки имаа слични вредности на глукоза во серум во првиот триместар и вредноста на просечната гликемија во испитуваната и во контролната група беше без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.124$).

Во третиот триместар разликата на просечната вредност на серумската глукоза од 0.28 mmol/L помеѓу испитуваната и контролната група се потврди како статистички сигнификантна, за $p=0.022$.

Пациентките со гестациски дијабетес имаа значајно повисока гликемија во третиот триместар од пациентките без гестациски дијабетес.

Во нашата студија пациентките од испитуваната и контролна група не се разликуваа сигнификантно во однос на гликозилиран хемоглобин (HbA1c) во првиот и третиот триместар од бременоста ($p=0.53$ и $p=0.354$ соодветно).

Во студијата на Alshaibani и соработниците резултатите покажале повисока средна вредност од гликемијата на гладно и од рандом измерената гликемија кај пациентките со гестациски дијабетес во споредба со контролната група (147). Во нашата студија во

текот на првиот и третиот триместар од бременоста кај испитуваната и контролната група немаше сигнификантни разлики во однос на гликозилираниот хемоглобин. Тоа најверојатно се должеше на тоа што овие пациентки во текот на нивната бременост беа редовно мониторирани и контролирани. При поставување на дијагноза за гестациски дијабетес сите пациентки имаа едукација за исхрана, беа дадени совети за физичка активност. Дел од пациентките кои беа со дијагностициран гестациски дијабетес беа поставени на третман со дијабетична диета и физичка активност. Но кај дел од нив беше спроведен и третман со инсулинска терапија и кај сите пациентки успеавме да одржиме добра гликемиска контрола во текот на бременоста.

Во текот на нашето истражување го следевме и липидниот статус кај сите испитанички-триглицеридите, вкупниот холестерол, ХДЛ и ЛДЛ и кај оние што добија гестациски дијабетес и кај пациентките кои не беа со дијагностициран гестациски дијабетес.

Во нашата студија гравидните пациентки со гестациски дијабетес имаа сигнификантно повисоки триглицериди од оние без гестациски дијабетес и во првиот триместар од бременоста ($p=0.00365$) и во третиот триместар од бременоста ($p=0.00185$).

Покачен холестерол во првиот триместар сигнификантно почесто имаа гравидните пациентки со гестациски дијабетес споредено со оние без гестациски дијабетес ($p=0.028$).

Гравидните пациентки со гестациски дијабетес споредено со оние без гестациски дијабетес покачен вкупен холестерол имаа почесто и во третиот триместар - но разликата не беше доволна за статистичка сигнификантност ($p=0.273$).

Во првиот триместар просечниот HDL каде што разликата помеѓу испитуваната и контролната група од просечни 0.2 mmol/L статистички се потврди како сигнификантна ($p=0.039$). Гравидните пациентки со гестациски дијабетес имаа во првиот триместар значајно пониски вредности на HDL.

Во третиот триместар пациентките со/без гестациски дијабетес имаа слични просечни вредности на HDL ($p=0.79$).

Во нашата студија статистички несигнификантна беше разликата во вредноста на LDL меѓу гравидните пациентки со/без гестациски дијабетес во првиот и третиот триместар ($p=0.083$ и $p=0.53$, соодветно).

Хиперлипидемијата е позната причина за развој на атеросклероза и директно влијае на развојот на кардио-васкуларните болести. Бременоста се манифестира со зголемување на серумското ниво на вкупен холестерол и триглицериди поради физиолошкиот раст на естрогените, прогестеронот и лактогенот. Мобилизацијата на резервните депоа на масно ткиво во доцната бременост може да биде добар резервоар на масни киселини за развојот на фетусот и за стероидна синтеза на плацентарно ткиво. Така што ова физиолошко зголемување на липидите има есенцијална улога во текот на бременоста (148).

Есенцијално е да се разберат физиолошките промени на липидниот метаболизам во текот на бременоста. После првиот триместар вредностите на триглицеридите, вкупниот холестерол, ХДЛ, ЛДЛ, non-ХДЛ растат. Вкупниот холестерол се зголемува за 25-50%, ЛДЛ се зголемува за 60 % и триглицеридите за 200 %. Во доцната бременост вредностите

на плазма холестеролот се за 50% повисоки отколку оние пред бременоста а пак вредностите на триглицеридите се дуплираат. (149).

Холестеролот е потребен за плацентарната стероидна синтеза и зголемувањето на холестеролот за време на бременоста промовира акумулација на мајчини масти кои што се важни во развојот на феталните мембрани во текот на првите два триместри од бременоста. Но, сепак треба да се земе во предвид дека покачените нивоа на липидите кај предиспонирани жени или пак кај оние со фамилијарна форма на хиперлипидемија може да носи зголемен ризик од компликации и за мајката и за плодот. (149)

Покачените вредности на триглицеридите рапидно се намалуваат после породување, помалите ЛДЛ партикли остануваат во циркулацијата и токму тие се асоцирани со зголемен кардиоваскуларен ризик кај жените.

Несакани исходи од бременостите може да резултираат кога тежината, гестацискиот раст во тежина и промените во метаболизмот кај мајката ќе ги надминат физиолошките нивоа кој што се потребни за да се обезбеди успешен исход од бременоста. Високиот индекс на телесна маса (БМИ) е најчесто асоциран со повеќето компликации од бременоста. Улогата на хиперлипидемијата во растот на плодот е помалку разгледувана отколку хипергликемијата во нормалната бременост .

Хипертензивните нарушувања во бременоста се несомнено една од главните причини за морбидитет и морталитет во текот на бременоста. Преекламсијата која е една од најтешките компликации во бременоста вклучува хипертензија и протеинурија. Неодамнешните студии ја посочуваат хиперлипидемијата особено хипертриглицеридемијата како еден ризик фактор за настанување на преекламсија. Преекламсијата е мајорна причина за морбидитет и кај мајката и кај плодот. Се смета дека хипертриглицеридемијата е таа која што ја влошува ендотелијалната дисфункција и плацентарната исхемија. (150).

Споредбата на двете групи на пациентки со гестациски дијабетес и групата на здрави испитанички во третиот триместар на бременоста во однос на липидниот статус, презентираше сигнификантно повисоки триглицериди во групата со гестациски дијабетес и во текот на првиот и во текот на третиот триместар од бременоста.

Останатите параметри на липидниот статус беа слични меѓу двете групи: вкупниот холестерол беше несигнификантно повисок во групата со гестациски дијабетес во текот на првиот и третиот триместар од бременоста. HDL имаше сигнификантно пониски вредности во групата со гестациски дијабетес во текот на првиот триместар. Во третиот триместар пациентките со/без гестациски дијабетес имаа слични просечни вредности на HDL. Во нашата студија статистички несигнификантна беше разликата во вредноста на LDL меѓу гравидните пациентки со/без гестациски дијабетес во првиот и третиот триместар.

Лонгитудиналното зголемување на триглицеридите кое се покажа сигнификантно и во првиот и во третиот триместар од бременоста и зголемувањето на вкупниот холестерол, ЛДЛ кои се несигнификантно покачени во групата со гестациски дијабетес се добиени резултати компарабилни на студијата публикувана од Farias и соработниците каде што се покажа дека вкупниот холестерол, ЛДЛ и триглицеридите се зголемуваат линеарно

со гестациската недела. Само ХДЛ ја има највисоката вредност во текот на третиот триместар а потоа почнува да опаѓа. (151).

Физиолошката бременост е асоцирана со бројни метаболни адаптации кои може да имаат влијание врз липидниот и глукозниот метаболизам. Во студијата на Alvarez и соработниците се следени 25 гравидни пациентки во текот на трите триместри од бременоста и постпартално. Нивото на триглицеридите и холестеролот се зголемуваат со гестациската недела во сите липопротеински фракции. Во првиот триместар тие остануваат речиси како на почетното ниво и во периодот после лактацијата. Тие прогресивно растат во текот на вториот и третиот триместар од бременоста и се намалуваат после породување (152).

Досегашната пракса не го вклучува рутински испитувањето на липидниот профил пред забременување а не и во текот на бременоста. Секако дека е потребно предконцептиски да се направи испитување на липидниот профил за да се идентификуваат оние пациентки кои би биле во ризик во текот на бременоста. Но и покрај тоа што покачувањата на липидниот профил во текот на бременоста е најчесто физиолошки, податоците укажуваат дека може да биде придружен и со бројни несакани настани.

Во нашата студија беше испитуван и Вит.Д. Витамин Д има круцијална улога во метаболизмот на калциум и фосфор, во коскениот метаболизам, но исто така е инволвиран и во бројни други функции. Дефицитот на Витамин Д кај бремените жени е многу честа појава ширум светот, поради феталните физиолошки зголемени потреби. Асоциран е со зголемен ризик на преекламсија, гестациски дијабетес мелитус, предвремено породување, породување со царски рез како и раѓање на бебе кое е мало за гестациската возраст. Последиците кај новороденото најчесто се асоцирани со ниска родилна тежина, ризик од неонатална хипокалцемија, астма и /или тип 1 дијабетес мелитус. Постои асоцираност и со појава на дефицит на вниманието како и развој на аутизам. (153).

Во нашата студија почетните вредности на витамин Д земени во првиот триместар беа без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.24$).

Витамин Д имаше несигнификантно различни вредности меѓу двете групи и во третиот триместар ($p=0.75$).

Сите трудници во текот на испитувањето каде што беше забележан дефицит на витамин Д беа соодветно супституирани. Кај сите бремени жени во било кој триместар од бременоста доколку се забележи дефицит на Витамин Д треба да бидат супституирани за да има подобар исход и за мајката и за плодот. Треба да се суплементираат со 600 ИЕ/ден, иако повисока доза од 1000-4000ИЕ/ден е соодветно потребна за подобар исход и за мајката и за плодот (153).

Во истражувањето го испитувавме и адипонектинот. Почетните вредности на биомаркерот адипонектин, земени во прв триместар покажа дека разликата меѓу двете групи не беше статистички сигнификантна ($p=0.1$).

Во третиот триместар медијаната на вредноста на адипонектинот беше 7.2 и 9.4 $\mu\text{g ml}^{-1}$, соодветно во испитуваната и контролна група, без статистичка сигнификантна разлика

меѓу двете групи ($p=0.42$). Гравидните трудници со гестациски дијабетес имаа несигнификантно понизок адипонектин од оние без гестациски дијабетес во третиот триместар.

Бидејќи гравидните пациентки имаа сигнификантно различен BMI, во истражувањето беа споредувани дијагностичките маркери меѓу пациентките со нормална телесна тежина, со прекумерна телесна тежина и обезните пациентки, согласно вредностите на BMI.

Разликата меѓу трите групи во однос на вредностите на адипонектин беше статистички значајна, со вкупна статистичка сигнификантност за $p=0.01$. Post-hoc анализата за меѓугрупни компарации покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на сигнификантно повисоки просечни вредности на адипонектин во првиот триместар во групата пациентки со BMI 18 – 24.9 kg/m² во однос на просечните вредности на адипонектин во групата пациентки со BMI 30 > kg/m² ($p=0.0088$).

За $p<0.0001$ и во третиот триместар се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во вредностите на адипонектин во зависност од BMI. Post-hoc анализата за меѓугрупни компарации покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на сигнификантно повисоки просечни вредности на адипонектин во групата пациентки со нормална телесна тежина во однос на обезните пациентки ($p=0.0003$) и во групата пациентки со прекумерна телесна тежина во однос на обезните пациентки ($p=0.00011$). Просечните вредности на адипонектин меѓу пациентките со нормална и прекумерна телесна тежина не се разликуваа сигнификантно ($p>0.05$).

Во студијата на Tagoma и соработниците било испитувано нивото на адипонектинот помеѓу 23-28 гестациска недела, во кохортна студија и тоа кај 213 жени со ризик за гестациски дијабетес. Од нив 60 жени биле дијагностицирани со гестациски дијабетес а пак 153 гравидни жени немале гестациски дијабетес и ја сочинувале контролната група. Пониско ниво на адипонектин било регистрирано во групата на пациентки кои биле со ризик за гестациски дијабетес и кои развиле гестациски дијабетес (154).

Студијата на Tsai и соработниците испитувале 253 бремени жени од 24-31 гестациска недела. Од нив 219 гравидни жени немале дијагностицирано гестациски дијабетес а пак 34 гравидни пациентки биле со дијагностициран гестациски дијабетес. Плазма нивото на адипонектинот било сигнификантно пониско кај оние пациентки што добиле гестациски дијабетес во споредба со контролната група (155).

Студијата на Ott и соработниците испитувала 25 гравидни пациентки со гестациски дијабетес и контролна група од 30 пациентки без дијагностициран гестациски дијабетес. Хипоадипонектинемија била регистрирана во групата на пациентки со дијагностициран гестациски дијабетес (156).

Студијата на Musharaf и соработниците во мултицентричната проспективна студија која вклучила 232 жени од Саудиска Арабија испитувале циркулирачки адипокени и маркери на инфламација. Тие биле следени од 8-12 гестациска недела и во текот на вториот триместар од 24-29 гестациска недела. Адипонектинот сигнификантно се намалил од првиот до вториот триместар на бременоста (157).

Адипонектинот е поврзан со инсулинска сензитизација и пад на нивото на адипонектинот може да биде поврзано со адипозно ткивна дисфункција која што може да биде вовед во гестацискиот дијабетес мелитус (158).

Хипоадипонектинемија може да биде важен ризик фактор во развојот на дијабетес мелитус тип 2 подоцна во животот (159). Адипонектинот е хормон кој што директно ја афектира васкуларната функција и модулира неколку метаболни процеси. Плазма нивоата на адипонектинот се инверзно корелирани со индексот на телесната маса кај возрасни и се зголемуваат во одговор на редукција на телесната тежина (160). Адипозното ткиво е метаболно активен орган кој што продуцира адипокини кои што имаат влијание на целокупната инсулинска сензитивност и енергетска хомеостаза. Адипокиниот адипонектин ја подобрува инсулинската сензитивност во адипозното ткиво, хепарот и скелетните мускули. Циркулирачкото ниво на адипонектинот се намалува со бременоста и сето тоа може да има влијание со асоцираната инсулинска резистенција во текот на бременоста. Циркулирачкиот адипонектин е намален во текот на бременоста кај обезните пациентки и кај пациентките со гестациски дијабетес мелитус. Ниско ниво на адипонектин во бременост бил поврзан со зголемениот фетален раст и телесната тежина на новороденото (161). Овие новороденчиња кои што се родени големи за гестациската возраст ќе имаат зголемен ризик од обезност во детството, од развој на кардиоваскуларни болести и/или дијабетес мелитус тип 2 понатака во животот (161). Во метаанализа која што анализираше неколку опсервационски студии на 2646 пациентки било забележано лонгитудинална промена на нивото на адипонектинот во зависност од индексот на телесната маса. Најдено е пониско ниво на адипонектин кај бремените жени со обезност (162).

Заклучокот е дека почетните вредности во првиот триместар на бременоста на биомаркерот адипонектин статистички не се разликува помеѓу пациентките од испитуваната и пациентките од контролната група. Но во третиот триместар гравидните пациентки со гестациски дијабетес имале несигнификантно понизок адипонектин од оние без гестациски дијабетес.

Споредбата на адипонектинот во однос на индексот на телесната маса покажа сигнификантност. Таа се должи на сигнификантно повисоки просечни вредности на адипонектин во првиот триместар во групата пациентки со BMI 18 – 24.9 kg/m² во однос на просечните вредности на адипонектин во групата пациентки со BMI 30 > kg/m² (p=0.0088).

За p<0.0001 и во третиот триместар се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во вредностите на адипонектин во зависност од BMI. Сигнификантно повисоки просечни вредности на адипонектин во групата пациентки со нормална телесна тежина во однос на обезните пациентки (14.27 ± 5.1 vs 7.25 ± 2.4, p=0.0003) и во групата пациентки со прекумерна телесна тежина во однос на обезните пациентки (14.12 ± 6.9 vs 7.25 ± 2.4, p=0.00011).

Обезноста е ризик фактор кој што дополнително го намали нивото на циркулирачкиот адипонектин кај гравидните жени, ја потенцира инсулинската резистенција и дополнително го зголемува ризикот од добивање на гестациски дијабетес мелитус во нашата студија.

Вториот адипокин кој што го испитувавме во нашата студија беше лептинот. Во првиот триместар разликата во нивото на лептинот меѓу групите со/без гестациски дијабетес не беше статистички сигнификантна ($p=0.47$).

Пациентките со гестациски дијабетес во третиот триместар имаа сигнификантно повисок лептин од пациентките без гестациски дијабетес ($p=0.0007$).

Бидејќи гравидните пациентки имаа сигнификантно различен BMI, во истражувањето беа споредувани дијагностичките маркери меѓу пациентките со нормална телесна тежина, со прекумерна телесна тежина и обезните пациентки, согласно вредностите на BMI.

Во првиот триместар статистички несигнификантна беше разликата во просечните вредности на лептин меѓу овие три групи ($p=0.83$).

Највисоки вредности на лептин во третиот триместар беа регистрирани кај обезните гравидни пациентки, следено со пациентки со прекумерна телесна тежина и пациентки со нормална телесна тежина. Разликите во вредностите на лептин меѓу трите групи беа статистички сигнификантни ($p=0.0119$), и се резултат на значајно повисоки вредности на лептин во групата со BMI $30 > \text{kg/m}^2$ наспроти групата со BMI $18 - 24.9 \text{ kg/m}^2$ ($p=0.01$).

Разликите во зачестеност на покачени вредности на лептин во зависност од BMI беа статистички сигнификантни ($p=0.0126$) и се должат на значајно почеста застапеност на покачен лептин во третиот триместар кај обезни наспроти пациентки со нормална телесна тежина ($p=0.0055$).

Нивото на лептинската продукција најмногу зависи од масата на адипозното ткиво. Растот на лептинот со гестациската недела може да се смета попрво на продукција од плацентата отколку на добивањето на телесна тежина кај мајката(163). Постои асоцијација на лептинот со плазма инсулинската концентрација и постои потенцијален линк помеѓу инсулинската резистенција и резистенцијата на лептин. Кај небремени индивидуи нивото на лептинот има цврста асоцијација со количината на телесните масти и со индексот на телесната маса. Во текот на бременоста резервите на масното ткиво се зголемуваат и својот пик го достигнуваат кон средината на вториот и третиот триместар. Sattar и соработниците во нивната студија било мерено нивото на лептинот во текот на третиот триместар од бременоста и тоа кај 12 некомплицирани бремени жени, 9 гравидни пациентки со преекламсија и 18 небремени жени. Исто така било следено лонгитудиналното движење на лептинот кое што се случува во текот на гестациските недели (од 10-та гестациска недела и пет недели потоа) кај 5 нормални бремености и кај две пациентки со гестациски дијабетес. Концентрацијата на лептинот била сигнификантно повисока кај нормалните бремени жени и кај жените кои имале преекламсија за разлика од небремената контролна група. Таа разлика била несигнификантна. Во однос на лонгитудиналното движење на лептинот, кај сите 7 пациентки дошло до покачување на нивото на лептинот, со пик од 20-30 гестациска недела. Нивото на плазма лептинот сигнификантно расте во текот на бременоста и шемата на промена на нивото на циркулирачкиот лептин е во зависност од процесот на акумулација и мобилизација на масите (164).

Студијата на Musharaf и соработниците во мултицентричната проспективна студија која вклучила 232 жени од Саудиска Арабија испитувале циркулирачки адипокини и маркери на инфламација. Тие биле следени од 8-12 гестациска недела и во текот на вториот

триместар од 24-29 гестациска недела. Лептинот презентирал сигнификантен раст од првиот до вториот триместар во обете групи со највисоко зголемување кај гравидните пациентки со гестациски дијабетес (157).

Во метаанализа која обработила 9 проспективни клинички студии прикажале дека кон крајот на првиот и почетокот на вториот триместар од бременоста нивото на лептинот било повисоко кај жените кои развиле гестациски дијабетес во споредба со оние кои не развиле гестациски дијабетес (165).

Хи и соработниците го следеле ефектот на индексот на телесната маса во нивото на лептинот и се правени субанализи во секоја група. Најдено е дека нивото на лептинот бил сигнификантно покачен кај пациентките со гестациски дијабетес мелитус во споредба со контролната група анализирана според индексот на телесната маса. Во бременоста плацентарната продукција на лептинот го презентира главниот извор на повисоко ниво на лептин во циркулацијата на мајката и придонесува за зголемување на масното ткиво кај мајката што пак може да доведе до влошување на инсулинската резистенција и развој на гестациски дијабетес.

Обезните бремени жени имаат сигнификантно повисоко плазма ниво на лептин во споредба со необезните бремени жени во текот на бременоста. Тоа е механизам кој што води до зголемен фетален развој и развој на макросомија (166).

Заклучокот е дека во текот на првиот триместар разликата меѓу групите со/без гестациски дијабетес не беше статистички сигнификантна ($p=0.47$).

Во третиот триместар, покачен лептин имаа сигнификантно почесто пациентките со гестациски дијабетес – ($p=0.0044$).

Во првиот триместар лептинот имаше слични вредности кај гравидните пациентки со BMI 18 – 24.9 kg/m², 25 – 29.9 и 30>, односно, статистички несигнификантна беше разликата во просечните вредности на лептин меѓу овие три групи ($p=0.83$).

Највисоки вредности на лептин во третиот триместар беа регистрирани кај обезните гравидни пациентки (просечни 19.04 ± 10.6 ng/mL, медијана 15.95 ng/mL), следено со пациентки со прекумерна телесна тежина (просечни 16.15 ± 7.9 ng/mL, медијана 13.7 ng/mL) и пациентки со нормална телесна тежина (просечни 13.21 ± 12.1 ng/mL, медијана 8.3 ng/mL²).

Разликите во вредностите на лептин меѓу трите групи беа статистички сигнификантни ($p=0.0119$), и се резултат на значајно повисоки вредности на лептин во групата со BMI 30> kg/m² наспроти групата со BMI 18 – 24.9 kg/m² (15.95 vs 8.3 ng/mL, $p=0.01$).

Разликите во зачестеност на покачени вредности на лептин во зависност од BMI беа статистички сигнификантни ($p=0.0126$) и се должат на значајно почеста застапеност на покачен лептин во третиот триместар кај обезни наспроти пациентки со нормална телесна тежина ($p=0.0055$).

Трет адипокин кој што го испитувавме е бетатрофинот. Почетните вредности на биомаркерот бетатрофин, земени во прв триместар покажаа дека разликата меѓу двете групи беше статистички сигнификантна ($p=0.028$).

Гравидните пациентки со гестациски дијабетес во првиот триместар имаа сигнификантно повисоки вредности на бетатрофин.

Во третиот триместар просечните вредности на бетатрофинот покажаа дека разликата меѓу двете групи беше статистичка сигнификантна ($p=0.0136$).

Гравидните трудници со гестациски дијабетес имаа сигнификантно повисок бетатрофин од оние без гестациски дијабетес и во третиот триместар.

Вредности на бетатрофин во првиот и во третиот триместар на бременоста кај пациентките со нормална телесна тежина, прекумерна телесна тежина и кај обезните пациентки беше без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.432$).

Бетатрофинот е адипокин кој што води до зголемена пролиферација на панкреатичните бета клетки и компензаторна експанзија на бета клеточната маса кај инсулинската резистенција. Обсервациони студии демонстрираат дека алтерацијата на бетатрофинот е поврзана со неколку здравствени состојби како обезност, дијабетес мелитус тип 2 и гестациски дијабетес мелитус.

Во студијата на Ebert и соработниците биле следени 74 гравидни жени со гестациски дијабетес мелитус и 74 здрави трудници следени во иста гестациска недела. Докажале повисоко серумско плазма ниво на бетатрофин кај гравидните трудници со гестациски дијабетес во споредба со здравите трудници (167).

Во студијата на Erol и соработниците биле следени 45 гравидни пациентки со гестациски дијабетес и 45 гравидни пациентки без гестациски дијабетес. Групите се совпаѓале според возраста, гестациската недела и индексот на телесната маса. Нивото на серумскиот бетатрофин бил сигнификантно повисок кај пациентките со дијагностициран гестациски дијабетес компарирано со контролните субјекти (168).

Trebotic и соработниците следеле 21 гравидна пациентка со гестациски дијабетес и 19 трудници со нормална глукозна толеранција и 10 здрави жени кои биле со иста возраст и индекс на телесната маса. Нивото на бетатрофинот бил сигнификантно повисок кај пациентките со гестациски дијабетес мелитус во споредба со здравите трудници. Бетатрофинот не корелирал со индексот на телесната маса или со инсулинската резистенција (169).

Заклучокот е дека гравидните пациентки со гестациски дијабетес во првиот триместар имаа сигнификантно повисоки вредности на бетатрофин ($p=0.028$).

Во третиот триместар медијаната на вредноста на бетатрофинот беше 958.26 и 485.5 ng/mL, соодветно во испитуваната и контролна група. И оваа разлика меѓу двете групи беше статистичка сигнификантна ($p=0.0136$).

Гравидните трудници со гестациски дијабетес имаа сигнификантно повисок бетатрофин од оние без гестациски дијабетес и во третиот триместар.

Просечните вредности на бетатрофин во првиот и третиот триместар соодветно кај пациентките со нормална телесна тежина, прекумерна телесна тежина и обезни пациентки беа без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.432$ за првиот триместар и $p=0.39$ за третиот триместар).

Четвртиот биомаркер кој што го испитувавме во нашата студија беше висфатинот. Во првиот триместар висфатинот со просечна разлика од 0.55 ng/mL помеѓу испитуваната и контролната група разликата беше статистички сигнификантна ($p=0.0339$).

Во третиот триместар висфатинот со просечна разлика од 1.6 ng/mL помеѓу двете групи беше статистички сигнификантна ($p=0.000012$).

Гравидните пациентки со гестациски дијабетес имаа сигнификантно повисоки вредности на висфатин во првиот и третиот триместар на бременоста од гравидните пациентки без гестациски дијабетес.

Просечните и медијалните вредности на висфатинот во првиот и третиот триместар на бременоста соодветно кај пациентките со нормална телесна тежина, прекумерна телесна тежина и кај обезните пациентки беа без статистички сигнификантна разлика и тоа за првиот триместар ($p=0.19$), за третиот триместар ($p=0.14$).

Инсулинската резистенција расте во текот на бременоста. Нивото на висфатинот кај мајката сигнификантно се зголемува од вториот до третиот триместар. Овој прогресивен раст на нивото на висфатинот кај мајката, инсулиномиметичен хормон во текот на бременоста индицира адаптивен механизам на со бременост поврзан развој на инсулинска резистенција (170).

Во студијата на Eroglu Icli било мерено нивото на висфатинот во саливата, како алтернативен пристап во скринингот за гестациски дијабетес. Оралниот глукозен тест (ОГТТ) се користи како скрининг за поставување на дијагноза на гестациски дијабетес. Станува збор за пресечна студија. Кохортата била оформена од примероци на салива на бремени жени од 24-28 гестациска недела. ОГТТ и висфатинот се компарирале. Резултатите индицираше сигнификантна разлика и повисоко ниво на висфатин помеѓу пациентките со гестациски дијабетес компарирани со здравите гравидни жени (171).

Gok и соработниците следеле 45 бремени жени од 24-28 гестациска недела. 23 гравидни пациентки биле со дијагностициран гестациски дијабетес и 22 гравидни пациентки биле без гестациски дијабетес. Нивото на висфатинот било сигнификантно покачено кај жените со гестациски дијабетес мелитус, а пак нивото на висфатинот било редуцирано 6-10 недели после породувањето (172).

Ferreira и соработниците го следеле нивото на адипонектин и висфатин од 11-13 гестациска недела, во 100 гравидни пациентки кои добиле гестациски дијабетес и во 300 здрави гравидни жени. Во групата на гестациски дијабетес компарирани со здравите трудници медијалните серумски нивоа на висфатинот кај мајката се зголемувале а пак нивото на адипонектинот се намалува (173).

Мета-анализа која што обработувала 26 студии кои биле публикувани во 24 списанија на 2305 пациентки. 1033 биле со гестациски дијабетес и 1272 биле во контролната група на здрави гравидни жени без гестациски дијабетес. Квантитативната мета-анализа покажала дека не постои сигнификантна разлика во нивото на циркулирачкиот висфатин помеѓу жените со гестациски дијабетес и контролната група. Била направена и субанализа во однос на индексот на телесната маса и биле добиени неконзистентни резултати. Во десет студии во кои што индексот на телесната маса бил повисок отколку во контролната група, резултатите покажале дека нивото на циркулирачкиот висфатин бил сигнификантно повисок помеѓу жените со гестациски дијабетес во споредба со контролната група. Во други 16 студии каде испитуваната и контролната група биле со совпаѓајќи индекси на телесната маса прикажале дека нема разлика во нивото на висфатинот. Студијата појаснува дека висфатинот не е независно асоциран со гестациски дијабетес мелитус. Висфатинот е поврзан со гестацискиот дијабетес преку зголемената телесна тежина и обезноста кај мајката, кои што се едни од водечките причини за развој на гестациски дијабетес мелитус (174).

Заклучокот е дека гравидните пациентки со гестациски дијабетес имаат сигнификантно повисоки вредности на висфатин во првиот и третиот триместар на бременоста од гравидните пациентки без гестациски дијабетес. Статистичката сигнификантност во првиот триместар била ($p=0.0339$) а пак во третиот триместар за ($p=0.000012$).

Просечните и медијалните вредности на висфатинот во првиот и третиот триместар на бременоста соодветно кај пациентките со нормална телесна тежина, прекумерна телесна тежина и кај обезните пациентки беа без статистички сигнификантна разлика и тоа за првиот триместар ($p=0.19$) а пак за третиот триместар ($p = 0.14$).

Беше направена логистичка регресиона анализа беше за да се утврди кои дијагностички биомаркери се независни сигнификантни предиктори за гестациски дијабетес.

Од анализираните биомаркери адипонектин, лептин, бетатрофин и висфатин, како независен дијагностичен предиктор анализата го прикажа висфатинот ($p=0.047$); со зголемување на висфатинот за 1 ng/mL шансата за појава на гестациски дијабетес се зголемува за 19.3% ($OR = 1.193$ 95% CI 1.011-2.935).

Во истражувањето беше користена ROC анализата за да се одреди дискриминаторската способност на дијагностичките биомаркери во разграничување на гравидни пациентки со/без гестациски дијабетес.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за адипонектин има вредност од 0.551 ($AUC=0.551$, CI 95% 0.413-0.690), што укажува дека овој биомаркер нема дискриминаторска способност во разграничување на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно нема дијагностичка корисност за ова заболување.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за лептин има вредност од 0.555(AUC=0.555, CI 95% 0.400-0.711), што укажува дека овој биомаркер нема дискриминаторска способност во разграничување на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно нема дијагностичка корисност за ова заболување.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за бетатротрофин има вредност од 0.700(AUC=0.700, CI 95% 0.540-0.860), што укажува дека овој биомаркер има добра дискриминаторска способност во разграничување на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно има добра дијагностичка корисност за ова заболување. Во оваа кохорта на гравидни пациентки cut off, односно граничната вредност на бетатрофин од која почнува детекцијата на позитивните случаи, односно случаите со гестациски дијабетес изнесува 457.81 pg/mL, со сензитивност од 63.2% и специфичност од 65.2%.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за висфатин има вредност од 0.680(AUC=0.680, CI 95% 0.516-0.844), што укажува дека овој биомаркер има доволна дискриминаторска способност во разграничување на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно има доволнаа дијагностичка корисност за ова заболување. Во оваа кохорта на гравидни пациентки cut off, односно граничната вредност на висфатин од која почнува детекцијата на позитивните случаи, односно случаите со гестациски дијабетес изнесува 1.85 ng/mL, со сензитивност од 63.2% и специфичност од 65.2%.

Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за комбинација на двата биомаркери бетатрофин и висфатин има вредност од 0.725(AUC=0.725, CI 95% 0.569-0.882), што укажува дека користењето на двата биомаркери ја зголемува дијагностичката корисност за гестациски дијабетес, со сензитивност од 68.4% и специфичност од 69.6%.

Гестацискиот дијабетес мелитус афектира огромна бројка на гравидни пациентки со гестациски дијабетес. Значењето на адипокините во патогенезата на гестацискиот дијабетес мелитус не е целосно разјаснето и речиси ниеден од адипокините не е конфирмиран како ран биомаркер за скрининг на гестацискиот дијабетес. Идентификацијата на пациентките кои се во ризик да добијат гестациски дијабетес уште во првиот триместар од бременоста ќе отвори можност да се минимизираат морбидитетот и морталитетот и кај мајката и кај плодот (175).

Резултатите од нашата студија укажуваат дека пореметувањето на продукцијата на адипонектинот, лептинот, бетатрофинот и висфатинот може да бидат дел од механизмот инволвиран во патогенезата на гестацискиот дијабетес.

Со помош на логистичката регресиона анализа беше утврдено дека висфатинот може да се земе како независен дијагностички предиктор ($p=0.047$), така што со зголемување на висфатинот за 1 ng/ml шансата за појава на гестациски дијабетес се зголемува за 19.3%.

Беше направена ROC анализата со помош на која се одреди дискриминаторската способност на дијагностичките биомаркери во разграничување на гравидни пациентки со/без гестациски дијабетес. Истата анализа покажа дека биомаркерот бетатрофин има добра дискриминаторска способност во разграничувањето на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно има дијагностичка корисност за ова заболување. Cut off односно граничната вредност од кога започнува детекцијата на позитивни случаи, односно случаи со гестациски дијабетес изнесува 457,81pg/mL, со сензитивност од 63.2% и специфичност од 65.2%.

Исто така добра дискриминаторска способност во разграничувањето на гравидните пациентки со и без гестациски дијабетес има и висфатинот. Cut off односно граничната вредност на висфатинот од која почнува детекцијата на позитивните случаи, односно случаите со гестациски дијабетес изнесува 1.85 ng/ml, со сензитивност од 63.2% и специфичност од 65.2%.

Комбинација на обата биомаркери бетатрофин и висфатин за плоштината под ROC кривата AUC (Area under the Curve) имаат вредност од 0.725, што укажува дека користењето на обата биомаркери ја зголемува дијагностичката корисност за гестациски дијабетес, со сензитивност од 68.4% и специфичност од 69.6%.

Иако во нашата студија бројот на пациентки со дијагностициран гестациски дијабетес е мал, секако дека се потребни повеќе идни проспективни екстензивни студии кои ќе ја испитуваат улогата на адипокините во патогенезата и раната предикција на гестацискиот дијабетес .

8. ЗАКЛУЧОЦИ

Во нашата студија од досегашните добиени резултати се извлечени следните заклучоци:

- Кај 19 пациентки (24.68%) во текот на вториот триместар (24-28 гестациска недела) беше направен ОГТТ и беше дијагностициран гестациски дијабетес и овие пациентки ја претставуваа **испитуваната група (ИГ)**. Останатите 58 пациентки (75.32%) се без гестациски дијабетес и ја сочинуваа **контролната група (КГ)**.
- Пациентките од испитуваната и контролна група беа хомогени во однос на возраста. Просечната возраст на пациентките беше:
 - 31.7 ± 3.9 години во групата со дијагностициран гестациски дијабетес
 - 30.5 ± 4.4 години во групата без гестациски дијабетес.
- Во моментот на изведување на студијата испитаничките со/без гестациски дијабетес имаа просечно слична гестациска недела на бременост (10.32 ± 1.7 vs 10.07 ± 1.9 , $p=0.62$).
- Бремените жени од испитуваната група имаа просечна телесна тежина 83.42 ± 13.9 , а пак пациентките од контролната група имаа просечна тежина од 71.64 ± 14.6 кг .Бремените жени од испитуваната група имаа сигнификантно поголема телесна тежина ($p=0.0029$).
- Индексот на телесна маса во првиот триместар на бременоста имаше разлика од просечни 5.1 kg/m^2 помеѓу двете групи и таа беше статистички сигнификантна, ($p=0.00045$). Пациентките со гестациски дијабетес имаа значајно поголем Индекс на телесна маса во првиот триместар.
- Бремените жени со гестациски дијабетес во текот на првиот триместар ја имаа следнава дистрибуција:
 - ВМІ од 18 до 24.9 kg/m^2 - 5.56% во испитуваната група vs 50% во контролната група и разликата беше сигнификантна ($p=0.0006$)
 - ВМІ од 25 до 24.9 kg/m^2 - со слична дистрибуција од 27.78% во испитуваната група vs 29.31% во контролната група ($p=0.9$)
 - ВМІ од 30 kg/m^2 и повисоко- 66.67% во испитуваната група vs 20.69% во контролната група , разликата беше сигнификантна ($p=0.0002$).

Индексот на телесна маса во третиот триместар на бременоста имаше разлика од просечни 4.57 kg/m^2 помеѓу двете групи и беше статистички сигнификантна ($p=0.00113$). И во третиот триместар пациентките со гестациски дијабетес имаа значајно поголем Индекс на телесна маса од пациентките без гестациски дијабетес.

Бремените жени со гестациски дијабетес во текот на третиот триместар ја имаа следнава дистрибуција:

- ВМІ од 18 до 24.9 kg/m^2 – 0 % во испитуваната група vs 19.64% во контролната група и разликата беше сигнификантна ($p=0.0365$)
- ВМІ од 18 до 24.9 kg/m^2 -10.53% во испитуваната група vs 42.86% во контролната група, разликата беше сигнификантна ($p=0.01$)
- ВМІ од 30 kg/m^2 и повисоко -89.47% во испитуваната група vs 37.5% во контролната група, разликата беше сигнификантна ($p=0.0001$).

Разликата во дистрибуцијата на одделните категории ВМІ во третиот триместар од бременоста меѓу двете групи беше статистички сигнификантна ($p=0.00037$).

- Во нашата студија гравидните пациентки од испитуваната и контролна група имаа слични вредности на инсулин во првиот триместар и третиот триместар ($p=0.21$ и $p=0.76$, соодветно).
- Пациентките со гестациски дијабетес имаа значајно повисока гликемија во третиот триместар од пациентките без гестациски дијабетес.
- Во нашата студија пациентките од испитуваната и контролна група не се разликуваа сигнификантно во однос на гликозилираниот хемоглобин (HbA1c) во првиот и третиот триместар од бременоста ($p=0.53$ и $p=0.354$, соодветно).
- Во нашата студија гравидните пациентки со гестациски дијабетес имаа сигнификантно повисоки триглицериди од оние без гестациски дијабетес и во првиот триместар од бременоста ($p=0.00365$) и во третиот триместар од бременоста ($p=0.00185$).

- Во првиот триместар разликата во вкупниот холестерол помеѓу испитуваната и контролната група не беше статистички сигнификантна ($p=0.169$);
- Во третиот триместар разликата во вкупниот холестерол не беше статистички сигнификантна ($p=0.169$).
- Во првиот триместар гравидните пациентки со гестациски дијабетес имаа во првиот триместар значајно пониски вредности на HDL.
- Во третиот триместар пациентките со/без гестациски дијабетес имаа слични просечни вредности на HDL ($p=0.79$).
- Во нашата студија статистички несигнификантна беше разликата во вредноста на LDL меѓу гравидните пациентки со/без гестациски дијабетес во првиот и третиот триместар ($p=0.083$ и $p=0.53$, соодветно).
- Во нашата студија почетните вредности на витамин Д земени во првиот триместар во обете групи беше без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.24$).
- Витамин Д имаше несигнификантно различни вредности меѓу двете групи и во третиот триместар ($p=0.75$).
- Во истражувањето го испитувавме и адипонектинот. Почетните вредности на биомаркерот адипонектин земени во првиот триместар покажа дека разликата меѓу двете групи не беше статистички сигнификантна ($p=0.1$).
- Во третиот триместар вредноста на адипонектинот беше без статистичка сигнификантна разлика меѓу двете групи ($p=0.42$). Гравидните трудници со гестациски дијабетес имаа несигнификантно понизок адипонектин од оние без гестациски дијабетес во третиот триместар.
- Разликата меѓу трите групи во однос на вредностите на адипонектин беше статистички значајна, со вкупна статистичка сигнификантност за $p=0.01$. Post-hoc анализата за меѓугрупни компарации покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на сигнификантно повисоки просечни вредности на адипонектин во првиот триместар во групата пациентки со BMI 18 – 24.9 kg/m² во однос на просечните вредности на адипонектин во групата пациентки со BMI 30 > kg/m² ($p=0.0088$).
- За $p<0.0001$ и во третиот триместар се потврди вкупна статистичка сигнификантна разлика во вредностите на адипонектин во зависност од BMI. Post-

нос анализата за меѓугрупни компарации покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на сигнификантно повисоки просечни вредности на адипонектин во групата пациентки со нормална телесна тежина во однос на обезните пациентки ($p=0.0003$) и во групата пациентки со прекумерна телесна тежина во однос на обезните пациентки ($p=0.00011$). Просечните вредности на адипонектин меѓу пациентките со нормална и прекумерна телесна тежина не се разликуваа сигнификантно ($p>0.05$).

- Вториот адипокин кој што го испитувавме во нашата студија беше лептинот. Во првиот триместар разликата меѓу групите со/без гестациски дијабетес не беше статистички сигнификантна ($p=0.47$).
- Пациентките со гестациски дијабетес во третиот триместар имаа сигнификантно повисок лептин од пациентките без гестациски дијабетес ($p=0.0007$).
Во третиот триместар, покачен лептин имаа сигнификантно почесто пациентките со гестациски дијабетес ($p=0.0044$).

Бидејќи гравидните пациентки имаа сигнификантно различен BMI, во истражувањето беа споредувани дијагностичките маркери меѓу пациентките со нормална телесна тежина, со прекумерна телесна тежина и обезните пациентки, согласно вредностите на BMI.

- Во првиот триместар лептинот имаше слични вредности кај гравидните пациентки со BMI 18 – 24.9 kg/m², 25 – 29.9 и 30>, односно, статистички несигнификантна беше разликата во просечните вредности на лептин меѓу овие три групи .
- Највисоки вредности на лептин во третиот триместар беа регистрирани кај обезните гравидни пациентки, следено со пациентки со прекумерна телесна тежина (медијана 13.7 ng/mL) и пациентки со нормална телесна тежина (медијана 8.3 ng/mL²).
- Разликите во вредностите на лептин меѓу трите групи беа статистички сигнификантни ($p=0.0119$), и се резултат на значајно повисоки вредности на лептин во групата со BMI 30> kg/m² наспроти групата со BMI 18 – 24.9 kg/m² ($p=0.01$).
- Разликите во зачестеност на покачени вредности на лептин во зависност од BMI беа статистички сигнификантни ($p=0.0126$) и се должат на значајно почеста застапеност на покачен лептин во третиот триместар кај обезни наспроти пациентки со нормална телесна тежина ($p=0.0055$).
- Гравидните пациентки со гестациски дијабетес во првиот триместар имаа сигнификантно повисоки вредности на бетатрофин ($p=0.028$).

- Во третиот триместар разликата меѓу двете групи во однос на нивото на бетатрофинот беше статистички сигнификантна ($p=0.0136$).
Гравидните трудници со гестациски дијабетес имаа сигнификантно повисок бетатрофин од оние без гестациски дијабетес и во третиот триместар.
- Просечните вредности на бетатрофин во првиот и третиот триместар соодветно кај пациентките со нормална телесна тежина, прекумерна телесна тежина и обезни пациентки беа без статистичка сигнификантна разлика ($p=0.432$ за првиот триместар и $p=0.39$ за третиот триместар).
- Гравидните пациентки со гестациски дијабетес имаат сигнификантно повисоки вредности на висфатин во првиот и третиот триместар на бременоста од гравидните пациентки без гестациски дијабетес. Статистичката сигнификантност во првиот триместар била $p=0.0339$, а пак во третиот триместар за $p=0.000012$.
- Просечните и медијалните вредности на висфатинот во првиот и третиот триместар на бременоста соодветно кај пациентките со нормална телесна тежина, прекумерна телесна тежина и кај обезните пациентки беа без статистички сигнификантна разлика и тоа за првиот триместар ($p=0.19$), за третиот триместар ($p = 0.14$).
- Од анализираните биомаркери адипонектин, лептин, бетатрофин и висфатин, како независен дијагностичен предиктор анализата го прикажа висфатинот ($p=0.047$); со зголемување на висфатинот за 1 ng/mL шансата за појава на гестациски дијабетес се зголемува за 19.3% ($OR = 1.193$ 95% CI 1.011-2.935).
- Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за адипонектин има вредност од 0.551 ($AUC=0.551$, CI 95% 0.413-0.690), што укажува дека овој биомаркер нема дискриминаторска способност во разграничување на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно нема дијагностичка корисност за ова заболување.
- Плоштината под ROC кривата AUC (Area Under the Curve) за лептин има вредност од 0.555 ($AUC=0.555$, CI 95% 0.400-0.711), што укажува дека овој биомаркер нема дискриминаторска способност во разграничување на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно нема дијагностичка корисност за ова заболување.
- Плоштината под ROC кривата AUC (Area under the Curve) покажа дека биомаркерот бетатрофин има добра дискриминаторска способност во разграничувањето на гравидни пациентки со и без гестациски дијабетес, односно има дијагностичка корисност за ова заболување. Cut off односно граничната вредност од кога започнува детекцијата на позитивни случаи, односно случаи со гестациски дијабетес изнесува $457,81 \text{ pg/mL}$, со сензитивност од 63.2% и специфичност од 65.2%.

- Исто така добра дискриминаторска способност во разграничувањето на гравидните пациентки со и без гестациски дијабетес има и висфатинот. Cut off односно граничната вредност на висфатинот од која почнува детекцијата на позитивните случаи, односно случаите со гестациски дијабетес изнесува 1.85 ng/ml, со сензитивност од 63.2% и специфичност од 65.2%.
- Комбинација на обата биомаркери бетатрофин и висфатин за плоштината под ROC кривата AUC (Area under the Curve) имаат вредност од 0.725, што укажува дека користењето на обата биомаркери ја зголемува дијагностичката корисност за гестациски дијабетес, со сензитивност од 68.4% и специфичност од 69.6%.

9. ЛІТЕРАТУРА

1. Kautzky-Willer A, Winhofer Y, Kiss H, Falcone V, Berger A, Lechleitner M, Weitgasser R, Harreiter J. Gestationsdiabetes (GDM) (Update 2023) [Gestational diabetes mellitus (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2023 Jan;135(Suppl 1):115-128. German. doi: 10.1007/s00508-023-02181-9. Epub 2023 Apr 20.
2. Quintanilla Rodriguez BS, Vadakekut ES, Mahdy H. Gestational Diabetes. 2024 Jul 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
3. Moon JH, Jang HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes Metab J.* 2022 Jan;46(1):3-14. doi: 10.4093/dmj.2021.0335. Epub 2022 Jan 27.
4. Mora-Ortiz M, Rivas-García L. Gestational Diabetes Mellitus: Unveiling Maternal Health Dynamics from Pregnancy Through Postpartum Perspectives. *Open Res Eur.* 2024 Nov 12;4:164.
5. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct 26;19(11):3342. doi: 10.3390/ijms19113342.
6. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003 Jul-Aug;19(4):259-70.
7. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Dec;165(6 Pt 1):1667-72. doi: 10.1016/0002-9378(91)90012.
8. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Aug 1;140(7):730-6.
9. Parsons JA, Brelje TC, Sorenson RL. Adaptation of islets of Langerhans to pregnancy: increased islet cell proliferation and insulin secretion correlates with the onset of placental lactogen secretion. *Endocrinology.* 1992 Mar;130(3):1459-66. doi: 10.1210/endo.130.3.1537300.
10. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes.* 1985 Apr;34(4):380-9. doi: 10.2337/diab.34.4.380.
11. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):568-73. doi: 10.1210/jcem.86.2.7137.

12. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes*. 2001 Feb;50 Suppl 1:S154-9. doi: 10.2337/diabetes.50.2007.s154.
13. DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr;58(4):773-95. doi: 10.2337/db09-9028.
14. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2006 Jul;116(7):1802-12. doi: 10.1172/JCI29103.
15. Van Assche FA, Aerts L, De Prins F. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978 Nov;85(11):818-20. doi: 10.1111/j.1471-0528.1978.tb15835.x.
16. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014 Mar;31(3):273-81. doi: 10.1111/dme.12381. PMID: 24341419;
17. Lappas M. Effect of pre-existing maternal obesity, gestational diabetes and adipokines on the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue. *Metabolism*. 2014 Feb;63(2):250-62. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.001. Epub 2013 Oct 24.
18. Kautzky-Willer A, Krssak M, Winzer C, Pacini G, Tura A, Farhan S, Wagner O, Brabant G, Horn R, Stingl H, Schneider B, Waldhäusl W, Roden M. Increased intramyocellular lipid concentration identifies impaired glucose metabolism in women with previous gestational diabetes. *Diabetes*. 2003 Feb;52(2):244-51. doi: 10.2337/diabetes.52.2.244.
19. Lappas M, Mitton A, Permezel M. In response to oxidative stress, the expression of inflammatory cytokines and antioxidant enzymes are impaired in placenta, but not adipose tissue, of women with gestational diabetes. *J Endocrinol*. 2010 Jan;204(1):75-84. doi: 10.1677/JOE-09-0321. Epub 2009 Oct 15. Erratum in: *J Endocrinol*. 2010 Feb;204(2):221. Mitton, Amberlee [corrected to Mitton, Amberlee].
20. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014 Mar;31(3):273-81. doi: 10.1111/dme.12381.
21. Fugmann M, Breier M, Rottenkolber M, Banning F, Ferrari U, Sacco V, Grallert H, Parhofer KG, Seissler J, Clavel T, Lechner A. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2015 Aug 17;5:13212. doi: 10.1038/srep13212.
22. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Hauguel-de Mouzon S, Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Dec 15;15(12):3061-100. doi: 10.1089/ars.2010.3765. Epub 2011 Aug 4.
23. Augustin R. The protein family of glucose transport facilitators: It's not only about glucose after all. *IUBMB Life*. 2010 May;62(5):315-33.

24. Jansson T, Powell TL. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clin Sci (Lond)*. 2007 Jul;113(1):1-13. doi: 10.1042/CS20060339.
25. Radaelli T, Lepercq J, Varastehpour A, Basu S, Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Differential regulation of genes for fetoplacental lipid pathways in pregnancy with gestational and type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Aug;201(2):209.e1-209.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2009.04.019. Epub 2009 Jun 26.
26. International Diabetes Federation . IDF Diabetes Atlas. 8th ed. IDF; Brussels, Belgium: 2017.
27. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. 2016 Jan;16(1):7. doi: 10.1007/s11892-015-0699-x.
28. Okosun IS, Chandra KM, Boev A, Boltri JM, Choi ST, Parish DC, Dever GE. Abdominal adiposity in U.S. adults: prevalence and trends, 1960-2000. *Prev Med*. 2004 Jul;39(1):197-206. doi: 10.1016/j.ypmed.2004.01.023.
29. Durnwald C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. *Semin Perinatol*. 2015 Jun;39(4):254-8. doi: 10.1053/j.semperi.2015.05.002. Epub 2015 Jun 17.
30. Zhang C, Tobias DK, Chavarro JE, Bao W, Wang D, Ley SH, Hu FB. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. *BMJ*. 2014 Sep 30;349:g5450. doi: 10.1136/bmj.g5450.
31. Chasan-Taber L, Schmidt MD, Pekow P, Sternfeld B, Manson JE, Solomon CG, Braun B, Markenson G. Physical activity and gestational diabetes mellitus among Hispanic women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2008 Jul-Aug;17(6):999-1008. doi: 10.1089/jwh.2007.0560.
32. Lao TT, Ho LF, Chan BC, Leung WC. Maternal age and prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006 Apr;29(4):948-9. doi: 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-2568.
33. Levy A, Wiznitzer A, Holcberg G, Mazor M, Sheiner E. Family history of diabetes mellitus as an independent risk factor for macrosomia and cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Feb;23(2):148-52. doi: 10.3109/14767050903156650.
34. Jenum AK, Mørkrid K, Sletner L, Vangen S, Torper JL, Nakstad B, Voldner N, Rognerud-Jensen OH, Berntsen S, Mosdøl A, Skrivarhaug T, Vårdal MH, Holme I, Yajnik CS, Birkeland KI. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2012 Feb;166(2):317-24. doi: 10.1530/EJE-11-0866. Epub 2011 Nov 22. Erratum in: *Eur J Endocrinol*. 2012 Mar;166(3):561. Vange, Siri [corrected to Vangen, Siri].

35. Anghebem-Oliveira MI, Martins BR, Alberton D, Ramos EAS, Picheth G, Rego FGM. Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPAR γ , and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 May-Jun;61(3):238-248. doi: 10.1590/2359-3997000000258. Epub 2017 Mar 27.
36. Pettitt DJ, Jovanovic L. Low birth weight as a risk factor for gestational diabetes, diabetes, and impaired glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2:S147-9. doi: 10.2337/dc07-s207. Erratum in: *Diabetes Care*. 2007 Dec;30(12):3154.
37. Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2):103-13. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.00985.x.
38. Petry CJ. Gestational diabetes: risk factors and recent advances in its genetics and treatment. *Br J Nutr*. 2010 Sep;104(6):775-87. doi: 10.1017/S0007114510001741. Epub 2010 May 21.
39. Bowers K, Tobias DK, Yeung E, Hu FB, Zhang C. A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2012 Feb;95(2):446-53. doi: 10.3945/ajcn.111.026294. Epub 2012 Jan 4.
40. Taschereau-Charron A, Da Silva MS, Bilodeau JF, Morisset AS, Julien P, Rudkowska I. Alterations of fatty acid profiles in gestational diabetes and influence of the diet. *Maturitas*. 2017 May;99:98-104. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.01.014. Epub 2017 Jan 27.
41. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Willett WC, Hu FB. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1):163-73. doi: 10.1093/ajcn.82.1.163.
42. Zhang F, Zhao S, Yan W, Xia Y, Chen X, Wang W, Zhang J, Gao C, Peng C, Yan F, Zhao H, Lian K, Lee Y, Zhang L, Lau WB, Ma X, Tao L. Branched Chain Amino Acids Cause Liver Injury in Obese/Diabetic Mice by Promoting Adipocyte Lipolysis and Inhibiting Hepatic Autophagy. *EBioMedicine*. 2016 Nov;13:157-167. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.10.013. Epub 2016 Oct 11.
43. Garofano A, Czernichow P, Bréant B. In utero undernutrition impairs rat beta-cell development. *Diabetologia*. 1997 Oct;40(10):1231-4. doi: 10.1007/s001250050812.
44. Portha B, Chavey A, Movassat J. Early-life origins of type 2 diabetes: fetal programming of the beta-cell mass. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:105076. doi: 10.1155/2011/105076. Epub 2011 Oct 24.
45. Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34(1):223-9. doi: 10.2337/dc10-1368. Epub 2010 Sep 27.

46. Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, Kayser B. Physical activity and pregnancy: cardiovascular adaptations, recommendations and pregnancy outcomes. *Sports Med.* 2010 Jun 1;40(6):493-507. doi: 10.2165/11532290-000000000-00000.
47. Shirazian N, Emdadi R, Mahboubi M, Motevallian A, Fazel-Sarjuei Z, Sedighpour N, Fadaki SF, Shahmoradi N. Screening for gestational diabetes: usefulness of clinical risk factors. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Dec;280(6):933-7. doi: 10.1007/s00404-009-1027-y. Epub 2009 Mar 20.
48. Byrn M, Penckofer S. The relationship between gestational diabetes and antenatal depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2015 Mar-Apr;44(2):246-55. doi: 10.1111/1552-6909.12554. Epub 2015 Feb 24.
49. Tan PC, Ling LP, Omar SZ. The 50-g glucose challenge test and pregnancy outcome in a multiethnic Asian population at high risk for gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009 Apr;105(1):50-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2008.11.038. Epub 2009 Jan 19.
50. Preda A, Iliescu DG, Comănescu A, Zorilă GL, Vladu IM, Forțofoiu MC, Țenea-Cojan TS, Preda SD, Diaconu ID, Moța E, Gheorghe IO, Moța M. Gestational Diabetes and Preterm Birth: What Do We Know? Our Experience and Mini-Review of the Literature. *J Clin Med.* 2023 Jul 9;12(14):4572. doi: 10.3390/jcm12144572.
51. Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, Xiang AH, Buchanan TA. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2005 Aug;28(8):1995-2000. doi: 10.2337/diacare.28.8.1995.
52. Mistry SK, Das Gupta R, Alam S, Kaur K, Shamim AA, Puthussery S. Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: A systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021 Oct;4(4):e00285. doi: 10.1002/edm2.285. Epub 2021 Jul 3.
53. Darbandi M, Rezaeian S, Dianatinasab M, Yaghoobi H, Soltani M, Etemad K, Valadbeigi T, Taherpour N, Hajipour M, Saeidi R. Prevalence of gestational diabetes and its association with stillbirth, preterm birth, macrosomia, abortion and cesarean delivery: a national prevalence study of 11 provinces in Iran. *J Prev Med Hyg.* 2022 Jan 31;62(4):E885-E891. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.4.1788.
54. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet.* 1996 Jan 27;347(8996):227-30. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90405-5.
55. Shostrom DCV, Sun Y, Oleson JJ, Snetselaar LG, Bao W. History of Gestational Diabetes Mellitus in Relation to Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in US Women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Jun 26;8:144. doi: 10.3389/fendo.2017.00144. PMID: 28694789;
56. Fuchs O, Sheiner E, Meirovitz M, Davidson E, Sergienko R, Kessous R. The association between a history of gestational diabetes mellitus and future risk for

female malignancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Mar;295(3):731-736. doi: 10.1007/s00404-016-4275-7. Epub 2016 Dec 29.

57. Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, Deutsch L, Yanetz R, Tiram E, Calderon R, Friedlander Y, Paltiel O, Harlap S. Gestational diabetes as a risk factor for pancreatic cancer: a prospective cohort study. *BMC Med*. 2007 Aug 16;5:25. doi: 10.1186/1741-7015-5-25. PMID: 17705823;
58. Beharier O, Sergienko R, Kessous R, Szaingurten-Solodkin I, Walfisch A, Shusterman E, Tsumi E, Sheiner E. Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term ophthalmic morbidity. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Jun;295(6):1477-1482. doi: 10.1007/s00404-017-4362-4. Epub 2017 Apr 7.
59. Beharier O, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergienko R, Kessous R, Baumfeld Y, Szaingurten-Solodkin I, Sheiner E. Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term maternal renal disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1412-6. doi: 10.1210/jc.2014-4474. Epub 2015 Feb 10.
60. Schneeberger C, Erwich JJHM, van den Heuvel ER, Mol BWJ, Ott A, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in pregnant women with and without diabetes: Cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Mar;222:176-181. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.12.013. Epub 2017 Dec 7.
61. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care*. 1994 Jul;17(7):640-8. doi: 10.2337/diacare.17.7.640.
62. Gascho CL, Leandro DM, Ribeiro E Silva T, Silva JC. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017 Feb;39(2):60-65. doi: 10.1055/s-0037-1598644. Epub 2017 Feb 23.
63. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Apr;186(4):641-50. doi: 10.1067/mob.2002.122851.
64. Zanrosso C D, Schuch T, Camassola M, Pizzolotto L, Bisotto C, Andreazza T. Desfechos materno-fetais do diabetes gestacional em serviço terciário de atenção obstétrica. *Rev AMRIGS*. 2015;59(02):112–115.
65. Boulvain M, Stan C, Irion O. Elective delivery in diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(2):CD001997. doi: 10.1002/14651858.CD001997.
66. Culligan PJ, Myers JA, Goldberg RP, Blackwell L, Gohmann SF, Abell TD. Elective cesarean section to prevent anal incontinence and brachial plexus injuries associated with macrosomia--a decision analysis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2005 Jan-Feb;16(1):19-28; discussion 28. doi: 10.1007/s00192-004-1203-3. Epub 2004 Jul 29.

67. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jun;200(6):672.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.035. Epub 2009 Apr 18.
68. Langer O, Yogeve Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Apr;192(4):989-97. doi: 10.1016/j.ajog.2004.11.039.
69. García-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G, de Leiva A, Corcoy R. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia*. 2004 Mar;47(3):509-514. doi: 10.1007/s00125-004-1337-3. Epub 2004 Feb 10.
70. Wang H, Guo X, Song Q, Su W, Meng M, Sun C, Li N, Liang Q, Qu G, Liang M, Ding X, Sun Y. Association between the history of abortion and gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Endocrine*. 2023 Apr;80(1):29-39. doi: 10.1007/s12020-022-03246-x. Epub 2022 Nov 10.
71. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB Jr, Liese AD, Vehik KS, Narayan KM, Zeitler P, Hamman RF. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*. 2008 Jul;31(7):1422-6. doi: 10.2337/dc07-2417. Epub 2008 Mar 28.
72. Holder T, Giannini C, Santoro N, Pierpont B, Shaw M, Duran E, Caprio S, Weiss R. A low disposition index in adolescent offspring of mothers with gestational diabetes: a risk marker for the development of impaired glucose tolerance in youth. *Diabetologia*. 2014 Nov;57(11):2413-20. doi: 10.1007/s00125-014-3345-2. Epub 2014 Aug 29.
73. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, Damm P. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):340-6. doi: 10.2337/dc07-1596. Epub 2007 Nov 13.
74. Dabelea D, Pettitt DJ. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Sep-Oct;14(8):1085-91. doi: 10.1515/jpem-2001-0803.
75. Philipps LH, Santhakumaran S, Gale C, Prior E, Logan KM, Hyde MJ, Modi N. The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2011 Aug;54(8):1957-66. doi: 10.1007/s00125-011-2180-y. Epub 2011 May 31.

76. Abokaf H, Shoham-Vardi I, Sergienko R, Landau D, Sheiner E. In utero exposure to gestational diabetes mellitus and long term endocrine morbidity of the offspring. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Oct;144:231-235. doi: 10.1016/j.diabres.2018.09.003. Epub 2018 Sep 11.
77. Dionne G, Boivin M, Séguin JR, Pérusse D, Tremblay RE. Gestational diabetes hinders language development in offspring. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):e1073-9. doi: 10.1542/peds.2007-3028.
78. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, Abokaf H, Spiegel E, Sergienko R, Landau D, Sheiner E. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Sep;215(3):380.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.030. Epub 2016 Mar 24.
79. Sheiner E, Kapur A, Retnakaran R, Hadar E, Poon LC, McIntyre HD, Divakar H, Staff AC, Narula J, Kihara AB, Hod M. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) Postpregnancy Initiative: Long-term Maternal Implications of Pregnancy Complications-Follow-up Considerations. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Sep;147 Suppl 1:1-31. doi: 10.1002/ijgo.12926.
80. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):676-82.
81. Karagiannis T, Bekiari E, Manolopoulos K, Paletas K, Tsapas A. Gestational diabetes mellitus: why screen and how to diagnose. *Hippokratia.* 2010 Jul;14(3):151-4.
82. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2001 Sep;98(3):525-38. Retraction in: *Obstet Gynecol.* 2013 Aug;122(2 Pt 1):405.
83. Lorenzo-Almorós A, Hang T, Peiró C, Soriano-Guillén L, Egido J, Tuñón J, Lorenzo Ó. Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Oct 30;18(1):140. doi: 10.1186/s12933-019-0935-9. PMID: 31666083;
84. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E, Laborde-Cárdenas CC, Tornero-Aguilera JF. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines.* 2023 Apr 27;11(5):1290. doi: 10.3390/biomedicines11051290.
85. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther.* 2016 May 23;5:47-56. doi: 10.2147/ITT.S73223.

- 86.** Valencia-Ortega J, González-Reynoso R, Ramos-Martínez EG, Ferreira-Hermosillo A, Peña-Cano MI, Morales-Ávila E, Saucedo R. New Insights into Adipokines in Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 3;23(11):6279. doi: 10.3390/ijms23116279.
- 87.** Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *Int J Prev Med.* 2020 Sep 3;11:136. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20. PMID: 33088464;
- 88.** Karasek D, Krystynik O, Kucerova V, Macakova D, Cibickova L, Schovanek J, Haluzik M. Adiponectin, A-FABP and FGF-19 Levels in Women with Early Diagnosed Gestational Diabetes. *J Clin Med.* 2022 Apr 25;11(9):2417. doi: 10.3390/jcm11092417.
- 89.** Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2007 May;9(3):282-9. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00610.x.
- 90.** Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003 Jun 12;423(6941):762-9. doi: 10.1038/nature01705. Erratum in: *Nature.* 2004 Oct 28;431(7012):1123.
- 91.** Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 21;18(6):1321. doi: 10.3390/ijms18061321.
- 92.** Ceddia RB, Somwar R, Maida A, Fang X, Bikopoulos G, Sweeney G. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia.* 2005 Jan;48(1):132-9. doi: 10.1007/s00125-004-1609-y. Epub 2004 Dec 24.
- 93.** Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y. Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin. *Biochimie.* 2012 Oct;94(10):2137-42. doi: 10.1016/j.biochi.2012.06.008. Epub 2012 Jun 17.
- 94.** de Gennaro G, Palla G, Battini L, Simoncini T, Del Prato S, Bertolotto A, Bianchi C. The role of adipokines in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Sep;35(9):737-751. doi: 10.1080/09513590.2019.1597346. Epub 2019 Apr 16.
- 95.** da Silva Rosa SC, Liu M, Sweeney G. Adiponectin Synthesis, Secretion and Extravasation from Circulation to Interstitial Space. *Physiology (Bethesda).* 2021 May 1;36(3):134-149. doi: 10.1152/physiol.00031.2020. PMID: 33904786.
- 96.** Mantzoros CS, Williams CJ, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin

concentrations in diabetic women. *Am J Clin Nutr.* 2006 Aug;84(2):328-35. doi: 10.1093/ajcn/84.1.328.

97. Williams CJ, Fargnoli JL, Hwang JJ, van Dam RM, Blackburn GL, Hu FB, Mantzoros CS. Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2008 Mar;31(3):504-7. doi: 10.2337/dc07-1952. Epub 2007 Dec 10.
98. Yu JG, Javorschi S, Hevener AL, Kruszynska YT, Norman RA, Sinha M, Olefsky JM. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. *Diabetes.* 2002 Oct;51(10):2968-74. doi: 10.2337/diabetes.51.10.2968.
99. Zhou Y, Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med.* 2013 Jun;7(2):207-22. doi: 10.1007/s11684-013-0263-5. Epub 2013 Apr 12.
100. Harris RB, Apolzan JW. Changes in glucose tolerance and leptin responsiveness of rats offered a choice of lard, sucrose, and chow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012 Jun;302(11):R1327-39. doi: 10.1152/ajpregu.00477.2011. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22496363.
101. Håkansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci.* 1998 Jan 1;18(1):559-72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-01-00559.1998. PMID: 9412531.
102. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015 Oct;22(5):353-9. doi: 10.1097/MED.0000000000000184.
103. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med.* 1997 Sep;3(9):1029-33. doi: 10.1038/nm0997-1029.
104. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J.* 2002 Aug;16(10):1163-76. doi: 10.1096/fj.02-0158rev.
105. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Dec;81(12):4406-13. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954050.
106. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzsch J, Kiess W. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res.* 1998;50(5):276-83. doi: 10.1159/000023290.

107. Laivuori H, Kaaja R, Koistinen H, Karonen SL, Andersson S, Koivisto V, Ylikorkala O. Leptin during and after preeclamptic or normal pregnancy: its relation to serum insulin and insulin sensitivity. *Metabolism*. 2000 Feb;49(2):259-63. doi: 10.1016/s0026-0495(00)91559-2.
108. Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science*. 1996 Nov 15;274(5290):1185-8. doi: 10.1126/science.274.5290.1185.
109. Rossetti L, Massillon D, Barzilai N, Vuguin P, Chen W, Hawkins M, Wu J, Wang J. Short term effects of leptin on hepatic gluconeogenesis and in vivo insulin action. *J Biol Chem*. 1997 Oct 31;272(44):27758-63. doi: 10.1074/jbc.272.44.27758.
110. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *FASEB J*. 2002 Aug;16(10):1163-76. doi: 10.1096/fj.02-0158rev.
111. Donahue RP, Prineas RJ, Donahue RD, Zimmet P, Bean JA, De Courten M, Collier G, Goldberg RB, Skyler JS, Schneiderman N. Is fasting leptin associated with insulin resistance among nondiabetic individuals? The Miami Community Health Study. *Diabetes Care*. 1999 Jul;22(7):1092-6. doi: 10.2337/diacare.22.7.1092.
112. von Schnurbein J, Zorn S, Nunziata A, Brandt S, Moepps B, Funcke JB, Hussain K, Farooqi IS, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. Classification of Congenital Leptin Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Sep 16;109(10):2602-2616. doi: 10.1210/clinem/dgae149.
113. Zhao S, Lin Q, Xiong W, Li L, Straub L, Zhang D, Zapata R, Zhu Q, Sun XN, Zhang Z, Funcke JB, Li C, Chen S, Zhu Y, Jiang N, Li G, Xu Z, Wyler SC, Wang MY, Bai J, Han X, Kusminski CM, Zhang N, An Z, Elmquist JK, Osborn O, Liu C, Scherer PE. Hyperleptinemia contributes to antipsychotic drug-associated obesity and metabolic disorders. *Sci Transl Med*. 2023 Nov 22;15(723):eade8460. doi: 10.1126/scitranslmed.ade8460. Epub 2023 Nov 22.
114. Guo Q, Cao S, Wang X. Betatrophin and Insulin Resistance. *Metabolites*. 2022 Sep 29;12(10):925. doi: 10.3390/metabo12100925.
115. Tseng YH, Yeh YH, Chen WJ, Lin KH. Emerging regulation and function of betatrophin. *Int J Mol Sci*. 2014 Dec 18;15(12):23640-57. doi: 10.3390/ijms151223640.
116. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Telejko B, Kuzmicki M, Sobota A, Lipinska D, Pliszka J, Raczkowska B, Kuc P, Urban R, Szamatowicz J, Kretowski A, Laudanski P, Gorska M. Increased Maternal and Cord Blood Betatrophin in Gestational Diabetes. *PLoS One*. 2015 Jun 26;10(6):e0131171. doi: 10.1371/journal.pone.0131171.
117. Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell*. 2013 May 9;153(4):747-58. doi: 10.1016/j.cell.2013.04.008.

Epub 2013 Apr 25. Retraction in: *Cell*. 2017 Jan 12;168(1-2):326. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.017.

- 118.** Pan R, Zhang H, Yu S, Deng J, Ma S, Li Y, Yuan G, Wang J. Betatrophin for diagnosis and prognosis of mothers with gestational diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2019 Feb;47(2):710-717. doi: 10.1177/0300060518808683. Epub 2018 Nov 5.
- 119.** Guo K, Lu J, Yu H, Zhao F, Pan P, Zhang L, Chen H, Bao Y, Jia W. Serum betatrophin concentrations are significantly increased in overweight but not in obese or type 2 diabetic individuals. *Obesity (Silver Spring)*. 2015 Apr;23(4):793-7. doi: 10.1002/oby.21038. Epub 2015 Mar 16.
- 120.** Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, Fritzer-Szekeres M, Kautzky-Willer A, Stulnig TM, Kiefer FW. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. *Diabetologia*. 2014 Jun;57(6):1204-8. doi: 10.1007/s00125-014-3208-x. Epub 2014 Mar 13.
- 121.** Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Silva C, Gil MJ, Salvador J, Frühbeck G. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):E2004-9. doi: 10.1210/jc.2014-1568. Epub 2014 Jul 22.
- 122.** Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005 Jan 21;307(5708):426-30. doi: 10.1126/science.1097243. Epub 2004 Dec 16. Retraction in: *Science*. 2007 Oct 26;318(5850):565. doi: 10.1126/science.318.5850.565b.
- 123.** Xiao H, Cheng M, Zhang LJ, Liu K. Visfatin expression and genetic polymorphism in patients with traumatic brain injury. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jun 15;8(6):9799-804.
- 124.** Kang YS, Lee MH, Song HK, Kim JE, Ghee JY, Cha JJ, Lee JE, Kim HW, Han JY, Cha DR. Chronic Administration of Visfatin Ameliorated Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Mice. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(3):311-24. doi: 10.1159/000443433. Epub 2016 May 25.
- 125.** Costford SR, Bajpeyi S, Pasarica M, Albarado DC, Thomas SC, Xie H, Church TS, Jubrias SA, Conley KE, Smith SR. Skeletal muscle NAMPT is induced by exercise in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010 Jan;298(1):E117-26. doi: 10.1152/ajpendo.00318.2009. Epub 2009 Nov 3.
- 126.** Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, Damås JK, Tunheim SH, Ueland T, Smith C, Bendz B, Tonstad S, Gullestad L, Frøland SS, Krohg-Sørensen K, Russell D, Aukrust P, Halvorsen B. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*. 2007 Feb

27;115(8):972-80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665893. Epub 2007 Feb 5.

127. Yang R, Chang L, Wang M, Zhang H, Liu J, Wang Y, Jin X, Xu L, Li Y. MAPK pathway mediates the induction of visfatin in neonatal SD rat cardiomyocytes pretreated with glucose. *Biomed Rep.* 2014 Mar;2(2):282-286. doi: 10.3892/br.2014.221. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24649111.
128. Amjad S, Nisar S, Bhat AA, Shah AR, Frenneaux MP, Fakhro K, Haris M, Reddy R, Patay Z, Baur J, Bagga P. Role of NAD⁺ in regulating cellular and metabolic signaling pathways. *Mol Metab.* 2021 Jul;49:101195. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101195. Epub 2021 Feb 17.
129. Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Nov;67(5):796-800. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02966.x. Epub 2007 Jul 18.
130. Romacho T, Valencia I, Ramos-González M, Vallejo S, López-Esteban M, Lorenzo O, Cannata P, Romero A, San Hipólito-Luengo A, Gómez-Cerezo JF, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF. Visfatin/eNamt induces endothelial dysfunction in vivo: a role for Toll-Like Receptor 4 and NLRP3 inflammasome. *Sci Rep.* 2020 Mar 25;10(1):5386. doi: 10.1038/s41598-020-62190.
131. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, Lee YJ. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):295-9. doi: 10.1210/jc.2005-1475. Epub 2005 Oct 18.
132. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Lagos K, Kiortsis DN, Tselepis AD, Elisaf MS. Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2008 Jan;38(1):71-2. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01904.x.
133. Sun Y, Wu Z, Wei L, Liu C, Zhu S, Tang S. High-visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome: evidence from a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Oct;31(10):808-14. doi: 10.3109/09513590.2015.1056140. Epub 2015 Sep 30.
134. Yu D, Huang B, Wu B, Xiao J. Association of serum vaspin, apelin, and visfatin levels and stroke risk in a Chinese case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2021 Mar 26;100(12):e25184. doi: 10.1097/MD.00000000000025184.
135. Mahmood N, Junejo AM, Jamal Q, Awan R. Association of visfatin with chronic kidney disease in a cohort of patients with and without diabetes. *J Pak Med Assoc.* 2010 Nov;60(11):922-6.
136. Renz PB, Cavagnolli G, Weinert LS, Silveiro SP, Camargo JL. HbA1c Test as a Tool in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2015 Aug 20;10(8):e0135989. doi: 10.1371/journal.pone.0135989.

137. Liu Z, Ao D, Yang H, Wang Y. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus among Chinese women. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(7):1255-60.
138. Amirian A, Mahani MB, Abdi F. Role of interleukin-6 (IL-6) in predicting gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Sci*. 2020 Jul;63(4):407-416. doi: 10.5468/ogs.20020. Epub 2020 Jul 1.
139. D'Souza R, Horyn I, Pavalagantharajah S, Zaffar N, Jacob CE. Maternal body mass index and pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2019 Nov;1(4):100041. doi: 10.1016/j.ajogmf.2019.100041. Epub 2019 Aug 30.
140. Durie DE, Thornburg LL, Glantz JC. Effect of second-trimester and third-trimester rate of gestational weight gain on maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):569-575. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182289f42.
141. Davies GA, Maxwell C, McLeod L, Gagnon R, Basso M, Bos H, Delisle MF, Farine D, Hudon L, Menticoglou S, Mundle W, Murphy-Kaulbeck L, Ouellet A, Pressey T, Roggensack A, Leduc D, Ballerman C, Biringer A, Duperron L, Jones D, Lee LS, Shepherd D, Wilson K; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC Clinical Practice Guidelines: Obesity in pregnancy. No. 239, February 2010. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Aug;110(2):167-73. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.03.008.
142. Fitzsimons KJ, Modder J; Centre for Maternal and Child Enquires. Setting maternity care standards for women with obesity in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Apr;15(2):100-7. doi: 10.1016/j.siny.2009.09.004. Epub 2009 Nov 25.
143. Lee YS, Biddle S, Chan MF, Cheng A, Cheong M, Chong YS, Foo LL, Lee CH, Lim SC, Ong WS, Pang J, Pasupathy S, Sloan R, Seow M, Soon G, Tan B, Tan TC, Teo SL, Tham KW, van Dam RM, Wang J. Health Promotion Board-Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Obesity. *Singapore Med J*. 2016 Jun;57(6):292-300. doi: 10.11622/smedj.2016103.
144. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, Stener-Victorin E, Fauser BC, Norman RJ, Teede H. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):687-708. doi: 10.1093/humupd/dmw025. Epub 2016 Aug 10.
145. Fitzsimons KJ, Modder J; Centre for Maternal and Child Enquires. Setting maternity care standards for women with obesity in pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Apr;15(2):100-7. doi: 10.1016/j.siny.2009.09.004. Epub 2009 Nov 25.
146. ACOG Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2015 Dec;126(6):e135-e142. doi: 10.1097/AOG.0000000000001214.

147. AlShaibani T, Gherbal W, Almarabheh A, Rizk D, Alhakmani E, Alshamrani R, AlBahraini F, Taha H, Hassani A, Naguib Y. Insulin Blood Levels in Gestational Diabetes Mellitus in Relation to Ethnicity and Age in the Kingdom of Bahrain: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2024 Jul 19;16(7):e64886. doi: 10.7759/cureus.64886. Erratum in: *Cureus*. 2024 Dec 23;16(12):c204. doi: 10.7759/cureus.c204.
148. Nasioudis D, Doulaveris G, Kanninen TT. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol*. 2019 Apr;71(2):155-162. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04330-7. Epub 2018 Oct 11.
149. Piechota W, Staszewski A. Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992 Jun 16;45(1):27-35. doi: 10.1016/0028-2243(92)90190-a.
150. Poornima IG, Indaram M, Ross JD, Agarwala A, Wild RA. Hyperlipidemia and risk for preclampsia. *J Clin Lipidol*. 2022 May-Jun;16(3):253-260. doi: 10.1016/j.jacl.2022.02.005. Epub 2022 Feb 20. PMID: 35260347;
151. Farias DR, Franco-Sena AB, Vilela A, Lepsch J, Mendes RH, Kac G. Lipid changes throughout pregnancy according to pre-pregnancy BMI: results from a prospective cohort. *BJOG*. 2016 Mar;123(4):570-8. doi: 10.1111/1471-0528.13293. Epub 2015 Feb 2.
152. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res*. 1996 Feb;37(2):299-308.
153. Pérez-López FR, Pilz S, Chedraui P. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020 Oct;32(5):316-321. doi: 10.1097/GCO.0000000000000641.
154. Tagoma A, Haller-Kikkatalo K, Oras A, Roos K, Kirss A, Uiho R. Plasma cytokines during pregnancy provide insight into the risk of diabetes in the gestational diabetes risk group. *J Diabetes Investig*. 2022 Sep;13(9):1596-1606. doi: 10.1111/jdi.13828. Epub 2022 May 24.
155. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Huang IT, Ho SC, Chu CH. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition*. 2005 Nov-Dec;21(11-12):1095-9. doi: 10.1016/j.nut.2005.03.008.
156. Ott R, Stupin JH, Melchior K, Schellong K, Ziska T, Dudenhausen JW, Henrich W, Rancourt RC, Plagemann A. Alterations of adiponectin gene expression and DNA methylation in adipose tissues and blood cells are associated with gestational diabetes and neonatal outcome. *Clin Epigenetics*. 2018 Oct 24;10(1):131. doi: 10.1186/s13148-018-0567-z.
157. Al-Musharaf S, Sabico S, Hussain SD, Al-Tawashi F, AlWaily HB, Al-Daghri NM, McTernan P. Inflammatory and Adipokine Status from Early to Midpregnancy

in Arab Women and Its Associations with Gestational Diabetes Mellitus. Dis Markers. 2021 Jan 21;2021:8862494. doi: 10.1155/2021/8862494.

158. Dereke J, Nilsson C, Strevens H, Landin-Olsson M, Hillman M. Pregnancy-associated plasma protein-A2 levels are increased in early-pregnancy gestational diabetes: a novel biomarker for early risk estimation. *Diabet Med*. 2020 Jan;37(1):131-137. doi: 10.1111/dme.14088. Epub 2019 Aug 14.
159. Mehmood S, Ye C, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B, Retnakaran R. Rising plasminogen activator inhibitor-1 and hypoadiponectinemia characterize the cardiometabolic biomarker profile of women with recent gestational diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Oct 9;17(1):133. doi: 10.1186/s12933-018-0776-y.
160. Coppola A, Marfella R, Coppola L, Tagliamonte E, Fontana D, Liguori E, Cirillo T, Cafiero M, Natale S, Astarita C. Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women. *Int J Cardiol*. 2009 May 29;134(3):414-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.12.087. Epub 2008 Apr 2.
161. Lekva T, Roland MCP, Michelsen AE, Friis CM, Aukrust P, Bollerslev J, Henriksen T, Ueland T. Large Reduction in Adiponectin During Pregnancy Is Associated With Large-for-Gestational-Age Newborns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2552-2559. doi: 10.1210/jc.2017-00289.
162. Nugrahani AD, Aziz MA, Santoso DPJ, Siddiq A, Pramatiarta AY, Irianti S, Pribadi A, Anwar AD, Syamsunarno MRAA. Adiponectin and leptin profiles among obese pregnant women with preeclampsia vs. non-preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024 Jul;28(13):3922-3933. doi: 10.26355/eurev_202407_36524.
163. Henson MC, Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod*. 2006 Feb;74(2):218-29. doi: 10.1095/biolreprod.105.045120. Epub 2005 Nov 2.
164. Sattar N, Greer IA, Pirwani I, Gibson J, Wallace AM. Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 Mar;77(3):278-83.
165. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2015 Jun;64(6):756-64. doi: 10.1016/j.metabol.2015.01.013. Epub 2015 Jan 29.
166. Roca-Rodríguez MDM, Ramos-García P, López-Tinoco C, Aguilar-Diosdado M. Significance of Serum-Plasma Leptin Profile during Pregnancy in Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022 Apr 26;11(9):2433. doi: 10.3390/jcm11092433.
167. Ebert T, Kralisch S, Wurst U, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, Tönjes A, Fasshauer M. Betatrophin levels are increased in women with gestational

diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jul;173(1):1-7. doi: 10.1530/EJE-14-0815. Epub 2015 Apr 7.

168. Erol O, Ellidağ HY, Ayık H, Özel MK, Derbent AU, Yılmaz N. Evaluation of circulating betatrophin levels in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(8):652-6. doi: 10.3109/09513590.2015.1056142. Epub 2015 Aug 4
169. Trebotic LK, Klimek P, Thomas A, Fenzl A, Leitner K, Springer S, Kiefer FW, Kautzky-Willer A. Circulating Betatrophin Is Strongly Increased in Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015 Sep 1;10(9):e0136701. doi: 10.1371/journal.pone.0136701.
170. Valsamakis G, Papatheodorou DC, Margeli A, Bakoulas V, Kapantais E, Papassotiriou I, Creatsas G, Kumar S, Mastorakos G. First trimester maternal BMI is a positive predictor of cord blood c-peptide levels while maternal visfatin levels is a negative predictor of birth weight. *Hormones (Athens)*. 2014 Jan-Mar;13(1):87-94. doi: 10.1007/BF03401324.
171. Eroglu İçli H, Bildacı TB. Measuring visfatin levels in saliva: an alternative approach to gestational diabetes screening. *Arch Endocrinol Metab*. 2021 Nov 24;65(6):747-751. doi: 10.20945/2359-3997000000396. Epub 2021 Nov 11.
172. Gok DE, Yazici M, Uckaya G, Bolu SE, Basaran Y, Ozgurtas T, Kilic S, Kutlu M. The role of visfatin in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2011 Jan;34(1):3-7. doi: 10.1007/BF03346687. Epub 2010 Mar 10.
173. Ferreira AF, Rezende JC, Vaikousi E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum visfatin at 11-13 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2011 Apr;57(4):609-13. doi: 10.1373/clinchem.2010.159806. Epub 2011 Feb 15. Erratum in: *Clin Chem*. 2011 Jul;57(7):1084.
174. Zhang W, Zhao D, Meng Z, Wang H, Zhao K, Feng X, Li Y, Dun A, Jin X, Hou H. Association between circulating visfatin and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2018 Nov;55(11):1113-1120. doi: 10.1007/s00592-018-1188-x. Epub 2018 Jul 10.
175. Kamiński, M.; Mierzyński, R.; Poniedziałek-Czajkowska, E.; Sadowska, A.; Sotowski, M.; Leszczyńska-Gorzelak, B. Comparative Evaluation of Adipokine Metrics for the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 175. <https://doi.org/10.3390/ijms25010175>

