

CLINICAL LABORATORY EVALUATION OF GESTATIONAL THYROID FUNCTION IN THE FIRST AND SECOND TRIMESTER

Boyan Delev

Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University Plovdiv, Bulgaria
boyan.delev@mu-plovdiv.bg

Tanya Deneva

Department of Clinical Laboratory, Faculty of Pharmacy, Medical University Plovdiv, Bulgaria
tanya.deneva@mu-plovdiv.bg

Boyan Nonchev

Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
boyan.nonchev@mu-plovdiv.bg

Antoaneta Argatska

Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria
antoaneta.argatska@mu-plovdiv.bg

Persiyana Nyagolova

Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
persiyana.nyagolova@mu-plovdiv.bg

Maria Miteva

Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Medical University of Plovdiv, Bulgaria
maria.miteva@mu-plovdiv.bg

Abstract: To date, much scientific evidence has been accumulated and it is well known that during pregnancy thyroid function undergoes significant changes in the conditions of increased requirements for hormone synthesis and unusual (but physiological) stimulating effects of hCG-human chorionic gonadotropin. These processes are dynamic and are often associated with marked fluctuations in the values of thyroid hormones and TSH-thyroid-stimulating hormone, which increases the risk of misinterpretation of laboratory results and often overdiagnosis of thyroid dysfunction. On the other hand, thyroid dysfunction is associated with significant risks to pregnancy and the fetus, and the correct assessment of the conditions of hypo- or hyperthyroidism is of paramount importance to prevent complications of pregnancy.

The study provides intermediate results of 103 pregnant women from the above groups. All of them had a medical history, a clinical examination and ultrasound examination of the thyroid gland, as well as an assessment of risk factors. Serum concentrations of the following laboratory parameters were measured: thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), anti-TPO and anti (Tg) antibodies, free triiodothyronone (fT3).

Keywords: pregnancy, thyroid-stimulating hormone (TSH), hypothyroidism, hyperthyroidism.

КЛИНИЧНО-ЛАБОРАТОРНА ОЦЕНКА НА ГЕСТАЦИОННАТА ТИРЕОИДНА ФУНКЦИЯ В ПЪРВИ И ВТОРИ ТРИМЕСТЪР

Боян Делев

Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив,
България, boyan.delev@plovdiv.bg

Таня Денева

Катедра по клинична лаборатория, Фармацевтичен факултет, Медицински университет – Пловдив,
България, tanya.deneva@mu-plovdiv.bg

Боян Нончев

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив,
България, boyan.nonchev@mu-plovdiv.bg

Антоанета Аргатска

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив,
България, antoaneta.argatska@mu-plovdiv.bg

Персиана Няголова

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив,
България, presiyana.nyagolova@mu-plovdiv.bg

Мария Митева

Катедра по ендокринология, Медицински факултет, Медицински университет – Пловдив,
България, maria.miteva@mu-plovdiv.bg

Резюме: Към настоящия момент са натрупани много научни доказателства и вече е общоизвестно, че по време на бременност тиреоидната функция търпи значителни промени в условията на повишени изисквания за синтез на хормони и необичайни (но физиологични) стимулиращи въздействия от страна на hCG-човешки хорион гонадотропин. Тези процеси са динамични и често са свързани с изразени колебания в стойностите на тиреоидните хормони и TSH-тиреостимулиращ хормон, което повишава риска от неправилна интерпретация на лабораторните резултати и нерядко хипердиагностика на тиреоидна дисфункция. От друга страна тиреоидната дисфункция е свързана със значителни рискове за бременността и плода и коректната оценка на състоянията на хипо- или хипертиреоидизъм е от първостепенна важност за недопускане на усложнения на бременността.

Изследването предоставя междинни резултати получени от 103 бременни жени от посочените по-горе групи. На всички тях бе снета на анамнеза, проведен клиничичен преглед и ехографското изследване на щитовидната жлеза както и оценката на рисковите фактори. Бяха измерени серумните концентрации на следните лабоарторни показатели: тиреостимулиращ хормон (TSH), свободен тироксин (FT4), анти ТРО- и анти (Тg) антитела, свободен трийодтиронон (fT3).

Ключови думи: бременност, тиреостимулиращ хормон (TSH), хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм.

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Бременността е стрес за щитовидната жлеза, защото в този период настъпват значителни промени в жлезата. По време на бременността щитовидната жлеза претърпява редица метаболитни, хемодинамични и имунологични промени, поради което стойностите на тиреоидните лабораторни показатели на здравите бременни жени се различават от тези на здравите небременни жени. Серумните нива на TSH се понижават през първия триместър на бременността като резултат от плацентарната продукция на човешки хорионгонадотропин, който има слабата TSH-подобна активност, пряко стимулира TSH рецептора и по този начин увеличава хормоналната продукция на щитовидната жлеза. Високите нива на hCG през първия триместър предизвикват преходно, но понякога изразено намаляване на серумните нива на TSH (Glinoe, 1997; Baloch et al, 2003). По време на бременността се наблюдава понижени на референтния диапазон на TSH, с намаление както на долната (намалена с около 0,1–0,2 mIU/l), така и на горната граница (намалена с около 0,5–1,0 mIU/l), спрямо типичният референтен диапазон за TSH при небременни жени. Най-голямото понижени на серумния TSH се наблюдава през първия триместър поради повишени нива на серумния hCG, след това, серумният TSH и неговият референтен интервал постепенно нарастват през втория и третия триместър, но въпреки това остават по-ниски, отколкото при небременните жени (Panesar et al, 2001; Haddow et al, 2004).

Разстройствата във функционирането на щитовидната жлеза са сред най-често срещаните ендокринни заболявания по време на бременността. Бременните са уязвимата част от населението, която реагира много бързо на дефицита на йод с недостатъчен синтез на тиреоидни хормони, както и на излишъка на йод – с нарастване на аутоимунните тиреоидни заболявания.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За определена на референтни граници на TSH в първи и втори триместър сме подбрали две групи бременни жени над 18 г. Всички участници са подбрани с помоща на предварително разработени за целите на проучването анкетни карти, анамнеза, клиничичен преглед от ендокринолог, ехографска оценка на щитовидната жлеза и лабораторни изследвания. Критериите за подбор са съобразени с общоприетите препоръки на Международната федерация по клинична химия (IFCC) и Института по клинични и лабораторни стандарти (CLSI) (IFCC&CLSI EP28-A3c Defining, Establishing and Verifying Referens Intervals in the Clinical Laboratory). При всички от тях е събран биологичен материал и са извършени клинично лабораторни анализи в Централна клинична лаборатория, УМБАЛ „Свети Георги“ ЕАД.

Критерии за подбор на пациентите

Критерии за включване: потвърдена бременност I^{вн} триместър, възраст над 18 год, едноплодна бременност, негативни титри за тиреоидни антитела (TPOAb, TgAb), уседналост, подписан формуляр за информирано съгласие за участие в проучването.

Критерии за изключване: настъпила бременност след прилагане на методи за асистирана репродукция, прием на медикаменти, повлияващи тиреоидната функция, претърпяна хирургична интервенция върху щитовидната жлеза или радиойодлечение, съпътстващи заболявания или състояния, компрометиращи коректната оценка на функционалните показатели или интерфериращи с лабораторните методи за изследване на тиреоидните хормони, ИТМ > 40 кг/м².

Серумната концентрация на TSH е определена с помоща на хемилуминисцентен имуен принцип на анализатор Access 2 Immunoassay System, Beckman Coulter, Inc., USA. Теста има много-добри показатели за аналитична надеждност: Линеиност (dilution recovery) – 95.4 – 103.3%, Граница на откриване – 0.003 mIU/L, Невъзпроизводимост в серия – CV от 2.49 до 5.83%, Невъзпроизводимост във време – CV от 2.76 до 8.88%, Специфичност: Методът е специфичен – не се установява кръстосана реакция с албумин (50-90 g/l), с билирубин (10 ng/dl), с hCG – 1000000 µIU/ml, с hLH – 0.01%; с hFSH – 0.09%.

За всички изследвани показатели се извършва системен вътрелaborаторен контрол на качеството чрез фирмени контролни материали. Външна оценка на показателите се осъществява чрез участие в HСВОК и международна програма Labquality, за което лабораторията разполага със съответните сертификати.

3. РЕЗУЛТАТИ

Популационно-специфични референтни интервали бяха определени от получените до този момент стойността на TSH за I^{вн} и II^{вн} триместър на бременността, при здрави бременни жени от изследваната популация.

Границите на популационно-специфичната референтна област са определени съгласно методът за статистическа обработка на референтните стойности, препоръчан от Международната федерация по клинична химия и Института по клинични и лабораторни стандарти. Спазени са и препоръките на тези организации относно подбора на бременните жени. След проверка за бегълци не бе открит рязко отклоняващ се резултат. На изследвания показател TSH за първите два триместъра от бременността бяха определени следните описателни статистически параметри: минимална стойност (min), максимална стойност (max), средна аритметична стойност ± стандартно отклонение (mean ± SD) и 95% интервал на доверителност (95% CI). Посочените параметри и техните стойности са представени в таблица 1.

Таблица 1. Описателни статистически параметри за TSH при бременни жени в първите два триместъра от бременността.

Показател	n	min	max	mean ± SD	95% CI
I ^{вн} триместър TSH	103	0,056	3,668	1,826±0,892	[1,611; 2,040]
II ^{вн} триместър TSH	103	0,766	4,79	2,591±1,13	[2,27; 2,84]

Изследван е вида на статистическото разпределение на стойностите на концентрациите на измерените показатели за първи и втори триместър от бременността. За целта е направена оценка, базирана на хистограми, тест на Колмогоров-Смирноф, коефициент на асиметрия (skewness) и ексцес (kurtosis), P-value. Стойностите на коефициентите на асиметрия и ексцес и съответните P-value стойности от формалните статистически хипотези са посочени в таблица 2. Установено е отклонение от нормалното разпределение за наблюдаваните параметри за първи и втори триместър.

Таблица 2. Оценка вида на разпределението на изследваните показатели при бременните жени от първи (n=103) и втори триместър (n=103)

Показател	N	Коефициент на асиметрия (skewness) ±SE	Коефициент на ексцес (kurtosis) ±SE	One-simple Kolmogorov-Smirnov test	P-value
I ^{вн} триместър TSH	103	0,121±0,28	-0,889±0,570	0,116	0,023
II ^{вн} триместър TSH	103	0,457±0,304	-0,826±0,599	0,117	0,025

За изчисление на референтните интервали на TSH през първи и втори триместър от бременността бе използван параметричния метод, като предварително се извърши анализ на резултати от описателните статистически параметри и нормалността на разпределението. За всеки един от двата триместра за измервания показател бе изчислена референтна стойност в съответната мерна единица и 90% интервал на доверителност (таблица 3).

Таблица 3. Референтни граници за TSH през първи и втори триместър от бременността (параметрична оценка two-stage transformation method).

Показател	Реф. стойности mIU/l	90% интервал на доверителност
I^{ва} триместър, TSH		
Долна граница	0,312	[0,107; 0,504]
Горна граница	3,494	[3,200; 3,770]
II^{ва} триместър, TSH		
Долна граница	0,943	[0,791; 1,121]
Горна граница	4,932	[4,465; 5,401]

4. ДИСКУСИЯ

Референтни интервали за TSH подобни на тези препоръчани от ATA (American Thyroid Association) за 2011 г. и Българското Дружество по Ендокринология (2019) са получени и от някои проучвания в Европа като референтните диапазони са определени предимно въз основа на резултатите от няколко проучвания при бременни жени (Panesar et al., 2001; Haddow et al., 2004; Soldin et al., 2007; Marwaha et al., 2008; Bocos-Terraz et al., 2009; Springer et al., 2009; Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2016). Публикувани са и други по-малки проучвания относно център специфични и триместър специфични референтни интервали (Springer et al., 2009; Mannisto et al., 2011; Medici et al., 2011; Bestwick et al., 2014; La'ulu, & Roberts, 2016; Li et al., 2016). Важно е, да се отбележи че резултатите от тези проучвания показват съществени разлики в популацията относно горната област на TSH референтния интервал (Quinn et al., 2005; Stricker et al., 2007; Medici et al., 2011; Paschke et al., 2012; Vaidya et al., 2012; Bestwick et al., 2014; Li et al., 2016; Gilbert et al., 2018; Lambert-Messerlian et al., 2018). Тези разлики могат частично да се дължат от една страна на разликите в йоден статус между популациите а от друга на расовата, географска и етническа принадлежност. Определените от нас референтни интервали за TSH през първи и втори триместър също показват тази закономерност и се различават от интервала приет за небременната популация както и от стойностите препоръчани от Американска Тиреоидна Асоциация и Българското Дружество по Ендокринология.

За определяне границите на референтните интервали сме приложили метода на персентилите. Анализът на данните е извършен посредством специализиран програмен продукт RefVal (De Groot et al., 2016; Li et al., 2016). Критериите за подбор на наблюдаваната група са съобразени с общоприетите препоръки на Международната федерация по клинична химия (IFCC) и Института по клинични и лабораторни стандарти (CLSI).

Нашето проучване установи специфичен референтен интервал за TSH за първи триместър 0.107 – 3.770 mIU/l. Близки до нашите са и резултатите получени от едно проучване проведено през 2019 г. от Яначкова и кол. 0.127- 3.514 mIU/l. Други автори получават по-ниски стойности както за долна така и за горна граница. Полученият от Haddow et al. (2004) интервал е 0.08–2.73 mIU/l. Подобни резултати са получили Stricker et al. (2007) (0.09–2.83 mIU/l,) както и Panesar et al. (2001) (0.03–2.30 mIU/l). За разлика от тях Marwaha et al. получават по-високи резултати (0,60-5,00 mIU/l).

За втория триместър референтния интервал за TSH който установихме е 0.943-5.401 mIU/l. Близки до нашите са и резултатите получени от проучване проведено от Marwaha et al. (0.60–5.00 mIU/l). Други автори получават по-ниски стойности както за долна така и за горна граница. Такива са резултатите получени през 2019 г. от Яначкова и кол. (0.418- 4.207 mIU/l). Полученият от Haddow et al. (2004) интервал е 0.39–2.70 mIU/l, също е по-нисък както при долната така и при горната граница. Подобни са и резултати на Stricker et al. (2007) (0.09–2.83 mIU/l), както и на Panesar et al. (2001) (0.03–2.30 mIU/l).

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данните от анализа на резултатите получени от различните автори, както и нашите собствени показват, че прилагането на регионални популационно изградени референтни граници за TSH ще са най-чувствителни при интерпретация на TSH стойностите и представляват оптималния подход при клинично-лабораторна оценка на тиреоидната функция при бременни жени.

ЛИТЕРАТУРА

- Baloch, Z., Carayon, P., Conte-Devolx, B., Demers, L.M. & Feldt-Rasmussen, U. (2003). Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 13(1), 3-126.
- Bestwick, J.P., John, R., Maina, A., Guaraldo, V., Joomun, M., Wald, N.J., et al. (2014). Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta* 430, 33–37
- Bocos-Terraz, J.P., Izquierdo-Alvarez, S., Bancalero-Flores, J.L., Alvarez-Lahuerta, R., Aznar-Sauca, A., Real-Lopez, E., et al. (2009). Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes*, 2, 237.
- De Groot, L., Abalovich, M., Alexander, E.K., Amino, N., Barbour, L., Cobin RH et al. (2016). Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 2543– 2565.
- Gilbert, R.M., Hadlow, N.C., Walsh, J.P., Fletcher S.J., Brown SJ, Stuckey, B.G., Lim, E.M. (2018). Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9–13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust*, 189, 250–253.
- Glinoe, D. (1997). The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*, 18, 404-433.
- Haddow, J.E., Knight, G.J., Palomaki, G.E., McClain, M.R., Pulkkinen, A.J. (2004). The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen*, 11, 170–174.
- La'ulu, S.L., & Roberts, W.L. (2016). Ethnic differences in first trimester thyroid reference intervals. *Clin Chem*, 57, 913–915.
- Lambert-Messerlian, G., McClain, M., Haddow, J.E., Palomaki, G.E., Canick, J.A., Cleary-Goldman, J., et al. (2018). FaSTER Research Consortium First- and secondtrimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol*, 199, 62.e1–62.e6.
- Li, C. et al. (2016). Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 73–79.
- Mannisto, T., Surcel, H.M., Ruokonen, A., Vaarasmaki, M., Pouta, A., Bloigu, A, et al. (2011). Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid*, 21, 291–298.
- Marwaha, R.K., Chopra, S., Gopalakrishnan, S., Sharma, B., Kanwar, R.S., Sastry, A., Singh, S. (2008). Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG*, 115, 602–606.
- Medici, M., de Rijke, Y.B., Peeters, R.P., Visser, W., de Muinck Keizer-Schrama, S.M., Jaddoe, V.V., et al. (2011). Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: the Generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*, 97, 646–652.
- Medici, M., Korevaar, T.I., Visser, WE, Visser T.J., Peeters, R.P. (2015). Thyroid function in pregnancy: what is normal? *Clin Chem*, 61, 704–713.
- Panesar, N.S., Li, C.Y., & Rogers, M.S. (2001). Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem*, 38, 329–332.
- Paschke, R., Niedziela, M., Vaidya, B., Persani, L., Rapoport, B., Leclere, J. (2012). European Thyroid Association guidelines for the management of familial and persistent sporadic non-autoimmune hyperthyroidism caused by thyroid-stimulating hormone receptor germline mutations. *Eur Thyroid J*, 1, 142–147.
- Pearce, E.N., Oken, E., Gillman, M.W., Lee, S.L., Magnani, B., Platek, D., Braverman, L.E. (2008). Association of firsttrimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract*, 14, 33–39.
- Quinn, F.A., Gridasov, G.N., Vdovenko, S.A., Krasnova, N.A., Vodopianova, N.V., Epiphanova, M.A., et al. (2005). Prevalence of abnormal thyroid stimulating hormone and thyroid peroxidase antibody-positive results in a population of pregnant women in the Samara region of the Russian Federation. *Clin Chem Lab Med*, 43, 1223–1226.
- Soldin, O.P., Soldin, D., & Sastoque, M. (2007). Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit*, 29, 553–559.
- Springer, D., Zima, T., & Limanova, Z. (2009). Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol*, 160, 791–797

- Stagnaro-Green, A., et al. (2011). American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, 21(10), 1081-1112.
- Stricker, R., Echenard, M., Eberhart, R., Chevailler, M.C., Perez, V., Quinn, F.A., Stricker, R. (2007). Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol*, 157, 509–514.
- Vaidya, B., Hubalewska-Dydejczyk, A., Laurberg, P., Negro, R., Vermiglio, F., Poppe, K. (2012). Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol*, 166, 49–54.