

بررسی رابطه میزان استریول غیر کونژوگه سرمی مادر با دیابت بارداری

اعظم امیریان^۱، دکتر نورالسادات کریمان^{۲*}، دکتر مهدی هدایتی^۳،
دکتر نسرين برومندنيا^۴، دکتر زهرا نائیجی^۵

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. دانشیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. استادیار گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات ارولوژی نفلولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۱/۰۸

خلاصه

مقدمه: دیابت بارداری، شایع‌ترین عارضه طبی دوران بارداری است. تشخیص زودهنگام و انجام اقدامات پیشگیرانه و درمانی لازم، باعث کاهش عوارض کوتاه‌مدت و بلندمدت مادری، جنینی و نوزادی می‌شود. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط استریول غیر کونژوگه با دیابت بارداری انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد - شاهدهی در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ بر روی ۶۰ زن باردار مبتلا به دیابت بارداری (مورد) و ۱۲۰ زن با بارداری سالم (گروه شاهد) مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های مهدیه و طالقانی شهر تهران انجام شد. در نمونه‌ها، تریپل تست در هفته ۱۷-۱۴ بارداری و تست تحمل گلوکز خوراکی با ۷۵ گرم گلوکز در هفته ۲۸-۲۴ بارداری انجام شده بود. روش گردآوری داده‌ها مصاحبه بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۷) و آزمون‌های تی مستقل، کای دو، من ویتنی، رگرسیون لجستیک انجام شد. میزان P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین و انحراف معیار استریول غیر کونژوگه در گروه مورد $1/17 \pm 0/61$ و در گروه شاهد $1/02 \pm 0/47$ MOM بود. میزان استریول غیر کونژوگه در گروه مورد به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد بود ($p=0/011$).

نتیجه‌گیری: افزایش میزان استریول غیر کونژوگه در اوایل بارداری می‌تواند به‌عنوان یک تست تشخیصی جدید دیابت بارداری مطرح و مورد بررسی قرار گیرد. بنابراین با شناسایی زودهنگام زنان در معرض خطر، می‌توان اقدامات لازم برای کاهش عوارض آن را انجام داد.

کلمات کلیدی: استریول غیر کونژوگه، دیابت بارداری، سه ماهه دوم بارداری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر نورالسادات کریمان؛ مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۰۲۵۱۲؛ پست الکترونیک: n_kariman@yahoo.com

مقدمه

دیابت بارداری، شایع‌ترین عارضه طبی دوران بارداری می‌باشد و به صورت شدت‌های مختلف عدم تحمل کربوهیدرات که اولین بار در دوران بارداری شروع شده یا تشخیص داده می‌شود، تعریف می‌شود (۱). در سراسر جهان، یک مورد از هر ۱۰ بارداری با دیابت همراه است که ۹۰٪ دلیل آنها دیابت بارداری می‌باشد (۲). شیوع آن از ۵/۸-۱۲/۵٪ در بارداری‌ها متغیر می‌باشد که این تغییرات به منطقه، ویژگی جمعیت‌شناختی جمعیت مورد بررسی، روش‌های جمع‌آوری اطلاعات و معیارهای تشخیصی بستگی دارد (۳). میزان شیوع آن در ایران ۵/۸۸٪ می‌باشد (۴). در دهه‌های گذشته شیوع آن با افزایش چاقی و دیابت نوع دو بیشتر شده است. دیابت بارداری با افزایش قابل توجهی در خطر ابتلاء به دیابت نوع دو همراه است و همچنین باعث افزایش عوارض دیابت نوع دو بر سلامت عمومی می‌گردد (۵).

دیابت بارداری یکی از مسائل مهم در حوزه سلامت است و در صورتی که درمان نشود، مشکلات و عوارض جانبی متعددی از جمله سزارین، پره‌اکلامپسی، پلی‌هیدروآمینوس، خونریزی پس از زایمان، ماکروزومی جنین، مرگ داخل رحمی جنین، صدمات زمان تولد، هیپر بلی‌روبینمی، هیپوگلیسمی و دیسترس تنفسی نوزاد را برای مادر و فرزند وی به همراه دارد و در درازمدت با افزایش خطر ابتلاء به چاقی، دیابت نوع دو، بیماری‌های قلبی-عروقی و سندرم متابولیک در آنها همراه است که با تشخیص زودهنگام و مدیریت مناسب می‌توان این عوارض و بار بیماری بر سلامت آنها در طی بارداری و پس از آن را کاهش داد (۲، ۸-۶). مطالعات نشان داده‌اند که حتی هیپرگلیسمی خفیف در دوران بارداری با افزایش عوارض پری‌ناتال همراه است (۹). اگرچه اثرات نامطلوب دیابت بارداری بر روی مادر و جنین به‌طور وسیعی شناخته شده است، اما هنوز مشکلات زیادی در مورد دیابت بارداری وجود دارد که حل نشده‌اند (۱۰).

مقاومت به انسولین در پاتوفیزیولوژی دیابت بارداری و دیابت نوع دو دخیل است. در طول بارداری طبیعی، کاهش جذب گلوکز و افزایش ترشح انسولین وجود دارد

که منجر به مقاومت به انسولین می‌شود و این تغییر می‌تواند باعث توسعه دیابت بارداری شود (۱۱، ۱۲). یکپارچگی بین‌المللی در مورد بهترین روش غربالگری و تشخیص دیابت بارداری وجود ندارد. اختلاف نظرها شامل غربالگری همگانی یا انتخابی، زمان مطلوب برای غربالگری، آزمایش مناسب و بهترین نقطه برش وجود دارد (۱، ۱۳، ۱۴). در حال حاضر آزمون استاندارد تشخیص دیابت بارداری تست تحمل گلوکز خوراکی با ۷۵ گرم گلوکز (OGTT)^۱ در هفته ۲۴-۲۸ بارداری می‌باشد (۱۵). روند پاتوفیزیولوژیک منجر به دیابت بارداری طی هفته‌ها تا ماه‌ها قبل از تشخیص اتفاق می‌افتد که عوامل مربوط به این پاتوژنز قبل از تشخیص بالینی در خون پدیدار می‌شود (۱۶، ۱۷). بسیاری از محققان بالینی علاقه‌مند به مطالعه در مورد نشانگرهای بیوشیمیایی مادران غربالگری شده هستند تا بتوانند با تغییرات ایجاد شده در این نشانگرها، پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله دیابت را در اوایل بارداری تشخیص دهند و بتوانند عوارض ناشی از آن را کاهش دهند (۲۰-۱۸). استریول غیر کونژوگه (UE3)^۲، یکی از نشانگرهای بیوشیمیایی است که در غربالگری‌های دوران بارداری برای تشخیص سندرم داون در اوایل سه ماهه دوم مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱). به‌علاوه UE3 به‌عنوان یکی از روش‌های تشخیصی جدید دیابت بارداری، مورد توجه محققان قرار گرفته است (۱۸). استریول یکی از استروژن‌های مهم فیزیولوژیک است که برای حفظ بارداری ضروری است و از سلول‌های جفت ترشح می‌شود. تمامی استریول غیرکونژوگه در خون مادر منشأ جنینی دارد (۱، ۲۱). استروژن و گیرنده‌های آن تنظیم‌کننده‌های مهم حساسیت انسولین شناخته شده‌اند و باعث بهبود عملکرد انسولین می‌شوند (۲۴-۲۲)، در حالی که استریول آگونیست ضعیف استروژن است، اما دارای فعالیت آنتاگونیستی قوی همراه با استرادیول است و در شرایط آزمایشگاهی استریول غیرکونژوگه باعث مقاومت به انسولین شده است (۲۵، ۲۶).

¹ Oral Glucose Tolerance Test

² Unconjugated Estriol

در مطالعه سنک ساین و همکاران (۲۰۰۸) ارتباط آماری معنی‌داری بین سطوح پایین استریول غیرکونژوگه با دیابت بارداری گزارش شد، درحالی‌که در مطالعه هور و همکاران (۲۰۱۷) ارتباط آماری معنی‌داری بین افزایش سطح استریول غیرکونژوگه و دیابت بارداری گزارش شد (۱۸، ۲۰). همچنین در مطالعه سستی یانان و همکاران (۲۰۱۶) ارتباطی بین سطح استریول غیرکونژوگه و دیابت بارداری گزارش نشد (۱۹).

روش استاندارد غربالگری دیابت بارداری یعنی OGTT با مشکلات عدیده‌ای از قبیل گران بودن، ناخوشایند بودن خوردن گلوکز برای مادر، نیاز به ناشتا بودن از شب قبل، وقت‌گیر بودن و نیاز به گرفتن سه نوبت نمونه خون همراه می‌باشد و همچنین این تست تقریباً در اواخر بارداری انجام می‌شود، درحالی‌که استریول غیرکونژوگه یکی از معیارهای ثابت شده برای تشخیص سندرم داون در اوایل سه ماهه دوم بارداری انجام می‌شود و مشکلات فوق‌الذکر را ندارد (۱، ۱۳، ۱۸). از آنجایی که دیابت بارداری دارای اثرات نامطلوب قابل توجه مادری، جنینی و نوزادی است و با توجه به اینکه در کشور ایران مطالعه‌ای در رابطه با دیابت بارداری و استریول غیرکونژوگه انجام نشده است و همچنین با توجه به کم بودن مطالعات انجام شده و وجود تناقض در این مطالعات، مطالعه حاضر با هدف بررسی رابطه میزان استریول غیرکونژوگه با دیابت بارداری در مراجعین به مراکز آموزشی و درمانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران در سال ۱۳۹۶ انجام شد.

روش کار

این مطالعه مورد - شاهدهی در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ بر روی ۶۰ زن باردار مبتلا به دیابت بارداری (مورد) و ۱۲۰ زن باردار سالم (شاهد) با سن بارداری بالاتر از ۲۴ هفته مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های مراقبت‌های دوران بارداری در مراکز آموزشی و درمانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران (بیمارستان‌های مهدیه و طالقانی) انجام شد. افراد در این مطالعه با سن بارداری بالاتر از ۲۴ هفته بر اساس اولین روز آخرین قاعدگی و یا سونوگرافی سه ماهه اول بارداری بودند. معیارهای ورود به مطالعه در هر دو گروه شامل: ایرانی بودن، ساکن شهر

تهران، سن بین ۲۰-۴۰ سال، تک‌قلوبی، شاخص توده بدنی کمتر از ۳۰ کیلوگرم بر مترمربع، عدم وجود سابقه دیابت، عدم وجود سابقه دیابت نوع دو در بستگان درجه ۱، عدم وجود سابقه پره‌اکلامپسی و فشارخون بالا، عدم مصرف داروهای مؤثر بر متابولیسم گلوکز، عدم وجود بیماری‌های شناخته شده (قلبی- عروقی، تیروئید، کبدی، کلیوی، خونی، سندرم متابولیک، هیپرلیپیدمی، گلوکز اوری پایدار و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک)، عدم مصرف سیگار و مواد مخدر، عدم وجود سابقه نوزاد با وزن ۴ کیلوگرم و بیشتر، عدم وجود سابقه مرده‌زایی و سقط مکرر، عدم وجود سابقه جنین و نوزاد ناهنجار و انجام عمل تریپل تست در هفته ۱۷-۱۴ بارداری بود. معیارهای خروج از مطالعه در هر دو گروه شامل: داشتن سطوح غیرطبیعی پایین یا بالای آلفا فیتوپروتئین (AFP)^۱ و BHCG^۲ و عدم تمایل زنان باردار به ادامه شرکت در مطالعه بود. دو گروه بر اساس متغیرهای سن بارداری و تعداد بارداری به‌صورت گروهی همسان شدند.

حجم نمونه بر اساس احتمال خطای نوع اول $\alpha=0/05$ ، توان آزمون $1-\beta=0/9$ ، اندازه اثر (effect size) $0/51$ و نسبت نمونه در دو گروه مورد و شاهد (k)، ۶۰ نفر در گروه زنان مبتلا به دیابت بارداری (مورد) و ۱۲۰ نفر در گروه زنان باردار سالم (شاهد) تعیین گردید. فرم اطلاعاتی برای جمع‌آوری داده‌ها در این مطالعه دارای دو بخش بود. بخش اول شامل معیارهای ورود و بخش دوم شامل مشخصات جمعیت‌شناختی (سن، تحصیلات، شغل، قد، وزن سه ماهه اول بارداری، شاخص توده بدنی و وضعیت مسکن)، تاریخچه مامایی (تعداد بارداری‌ها، تعداد سقط، تعداد زایمان، سن بارداری) و چک لیست ثبت نتایج میزان استریول غیرکونژوگه در هفته ۱۷-۱۴ بارداری و همچنین نتایج آزمون غربالگری دیابت بارداری با ۷۵ گرم گلوکز در هفته ۲۴-۲۸ بارداری بود. ارزیابی میزان گلوکز بر اساس دستورالعمل سازمان جهانی بهداشت انجام شد. در آزمون غربالگری دیابت بارداری، قندخون ناشتا اندازه‌گیری و یک و دو ساعت پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز خوراکی مجدداً قندخون

¹Alfa-Fetoprotein

²Beta- Human Chorionic Gonadotropin

نظرات مختلف، تغییرات لازم لحاظ شد و ابزار نهایی با تأیید اساتید محترم راهنما و مشاور تنظیم گردید و مورد استفاده قرار گرفت.

میزان استریول غیر گونژوگه که در هفته ۱۷-۱۴ بارداری در آزمایشگاه هر مرکز، به روش الیزا و توسط دستگاه الیزا ریدر و کیت‌های ساخت شرکت LDN و توسط یک کارشناس انجام شده بود، برای هر دو گروه در چک لیست مربوطه ثبت شد.

تمامی اطلاعات توسط یک ماما جمع‌آوری شد. برای تعیین اعتبار پرسشنامه یا مشخصات جمعیت‌شناختی و مامایی از روش اعتبار محتوی استفاده شد. در هر دو مرکز برای تعیین اعتبار کیت استریول غیر گونژوگه، UE3 با استفاده از کیت‌های ساخت شرکت LDN آلمان اندازه‌گیری شد. این آزمایش به روش ایموناسی یا الیزا با استفاده از دستگاه الیزا ریدر ساخت شرکت هایپریون کشور فرانسه انجام شد. همچنین جهت تعیین میزان قندخون از کیت پارس آزمون و دستگاه اتو آنالیزور ۹۱۱ هیتاچی ساخت کشور ژاپن استفاده شد. جهت تعیین پایایی دستگاه اندازه‌گیری استریول غیر گونژوگه و دستگاه اندازه‌گیری قندخون، هر روز صبح دستگاه‌ها توسط مهندسين پزشکی کالیبره می‌شدند. جهت تعیین میزان استریول غیر گونژوگه، تمام آزمایشات با یک دستگاه و به روش الیزا و توسط یک فرد انجام می‌شد. میزان قندخون با استفاده از یک دستگاه و با روش گلوکز اکسیداز و توسط یک کارشناس آزمایشگاه انجام می‌شد. برای تعیین پایایی فرد آزمایش‌کننده، از روش مشاهده همزمان استفاده شد. در این روش ۱۰ نمونه استریول غیر گونژوگه و ۱۰ نمونه قندخون به‌طور همزمان توسط ۲ فرد آزمایش‌کننده با سابقه و سطح تحصیلات یکسان مورد بررسی قرار گرفت و نتایج با استفاده از آزمون آماری همبستگی پیرسون مورد بررسی قرار گرفت (ضریب همبستگی پیرسون = ۱/۰).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۷) و R انجام شد. جهت بررسی تفاوت‌ها در دو گروه مورد و شاهد برای متغیرهای کمی از آزمون تی مستقل و برای متغیرهای کیفی از آزمون کای‌دو و جهت متغیرهای رتبه‌ای از آزمون من‌ویتنی

اندازه‌گیری می‌شد. اگر میزان قندخون ناشتا بیشتر یا مساوی ۹۲، قندخون یک ساعت پس از دریافت گلوکز بیشتر یا مساوی ۱۸۰ و قندخون دو ساعت پس از دریافت گلوکز بیشتر یا مساوی ۱۵۳ بود، غیرطبیعی در نظر گرفته می‌شد و در صورتی که حداقل یکی از نتایج قندخون غیرطبیعی بود، دیابت بارداری توسط متخصص زنان تشخیص داده می‌شد.

روش نمونه‌گیری به‌صورت نمونه‌گیری چند مرحله‌ای بود. در مرحله اول از بین مراکز آموزشی و درمانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۲ مرکز به تصادف انتخاب و سپس در هر مرکز به‌صورت سهمیه‌ای بر حسب تعداد زنان باردار مراجعه‌کننده به مراکز، سهمیه‌ای در نظر گرفته شد. در نهایت در هر مرکز نمونه‌گیری مبتنی بر هدف انجام شد و تا رسیدن به تعداد نمونه مورد نیاز، نمونه‌گیری ادامه داشت.

با اخذ تأییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد اخلاق IR.SBMU.PHNM.1396.777 و پس از گرفتن معرفی‌نامه از این دانشگاه، نمونه‌گیری انجام شد. پس از بیان اهداف، ماهیت پژوهش و کسب رضایت‌نامه آگاهانه از زنان بارداری که به محیط پژوهش مراجعه کرده‌اند، بخش اول فرم اطلاعاتی که شامل معیارهای ورود به مطالعه بود، تکمیل شد و در صورتی که واحدهای پژوهش شرایط ورود به مطالعه را داشتند، بخش دوم فرم اطلاعاتی که شامل مشخصات جمعیت‌شناختی و مامایی بود، به‌طریق مصاحبه جهت ۶۰ زن باردار با تشخیص قطعی دیابت بارداری به‌عنوان گروه مورد و ۱۲۰ زن باردار غیر مبتلا به دیابت بارداری به‌عنوان گروه شاهد تکمیل شد.

پژوهشگر پس از مطالعه کتب و مقالات متعدد، فرم جمع‌آوری اطلاعات را تهیه و در اختیار ۱۰ نفر از اساتید گروه مامایی و بهداشت باروری دانشکده پرستاری و مامایی شهید بهشتی، یک نفر از اعضای هیأت علمی گروه زنان دانشکده پزشکی شهید بهشتی (متخصص زنان) و یک نفر از اعضای هیأت علمی دانشکده پیراپزشکی شهید بهشتی قرار داد و فرم اطلاعاتی تهیه شده، توسط این افراد مورد بررسی و قضاوت قرار گرفت. پس از جمع‌آوری

استفاده گردید. جهت تعیین حساسیت و ویژگی آزمایش استریول غیرکونژوگه و سطح آستانه میزان استریول غیرکونژوگه از منحنی راک استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه با توجه به معیارهای ورود، ۱۸۰ زن باردار وارد مطالعه شدند که ۶۰ زن در گروه مبتلا به دیابت

بارداری (مورد) و ۱۲۰ زن در گروه سالم (شاهد) قرار گرفتند. بر اساس نتایج آزمون‌های آماری، دو گروه از نظر سن بارداری، تعداد بارداری، تعداد زایمان و تعداد سقط تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. خصوصیات جمعیت‌شناختی و مامایی دو گروه در جدول ۱ ارائه شده است.

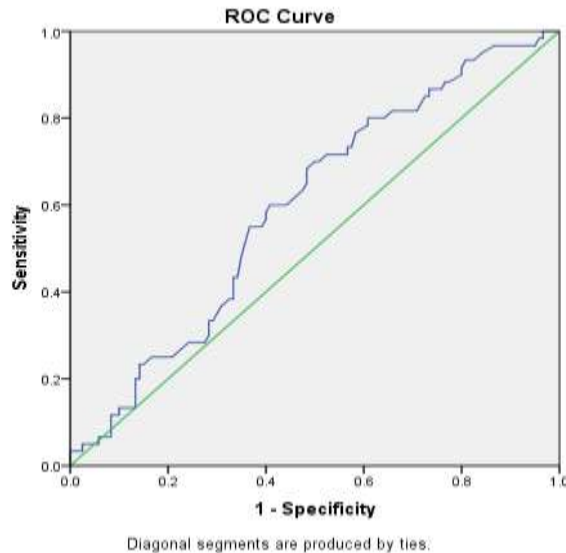
جدول ۱- توزیع زنان مبتلا به دیابت بارداری و شاهد بر حسب خصوصیات جمعیت‌شناختی و مامایی

سطح معنی‌داری	گروه کنترل	گروه مورد	گروه‌ها	
			خصوصیات	
.۰/۰۰۹	۲۷/۹۲±۵/۵۷	۳۰/۱۶±۴/۸۵	سن (سال)	
۰/۱۰۳	(۵۶/۷) ۶۸	(۵۸/۳) ۳۵	تحصیلات (متوسطه)	
***۰/۵۶۷	(۹۲/۵) ۱۱۱	(۹۰) ۵۴	شغل مادر (خانه‌دار)**	
***۰/۱۱۶	(۸۰/۸) ۹۷	(۶۸/۳) ۴۱	شغل همسر (آزاد)**	
.۰/۱۳۱	۳۳/۳۱±۳/۹۷	۳۲/۳۱±۴/۵۳	سن بارداری	
**۰/۵۷۹	۱/۹۶±۱/۰۲	۱/۹۸±۰/۸۵	تعداد بارداری*	
**۰/۱۶۷	۰/۶۷±۰/۷۲	۰/۷۳±۰/۸۲	تعداد زایمان*	
**۰/۱۷۰	۰/۲۹±۰/۵۷	۰/۲۵±۰/۴۷	تعداد سقط*	
.۰/۰۰۵	۲۴/۶۲±۳/۴۷	۲۶/۰۴±۲/۴۸	شاخص توده بدنی سه ماهه اول	
***۰/۵۲۳	(۷۰) ۸۴	(۶۶/۷) ۴۰	وضعیت مسکن (اجاره‌ای)**	

*آزمون تی مستقل، **آزمون من‌ویتنی، ***آزمون کای دو، متغیرهای کمی بر اساس میانگین± انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

کمینه و بیشینه حد آستانه استریول غیرکونژوگه، حد آستانه مناسب استریول غیرکونژوگه جهت تشخیص دیابت بارداری در این مطالعه MOM ۰/۹۴۵ و ناحیه زیر منحنی برابر با ۰/۶۰ بود. بر اساس حد آستانه به‌دست آمده، وضعیت سرمی استریول غیر کونژوگه در دو گروه بررسی و در جدول ۲ ارائه شده است.

کمترین میزان استریول غیرکونژوگه در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۰/۴۹ و MOM ۰/۴۰ و بیشترین میزان استریول غیرکونژوگه در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۴/۰۵ و MOM ۳/۲۵ بود. میانگین استریول غیرکونژوگه در گروه مورد $1/17 \pm 0/61$ و در گروه شاهد $1/02 \pm 0/47$ MOM بود. با استفاده از منحنی راک (نمودار ۱) و تعیین مقادیر



نمودار ۱- منحنی میزان استریول غیر گونژوگه برای پیشگویی دیابت بارداری در واحدهای پژوهش

جدول ۲- توزیع فراوانی نسبی میزان سرمی استریول غیر گونژوگه بر اساس حد آستانه (نقطه برش) $MOM_{0/945}$ ، در دو گروه

مبتلا به دیابت بارداری و کنترل

گروه کنترل	گروه مورد	استریول غیر گونژوگه
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
(۵۰/۰) ۶۰	(۳۰/۰) ۱۸	$\leq 0/945$
(۵۰/۰) ۶۰	(۷۰/۰) ۴۲	$> 0/945$
(۱۰۰) ۱۲۰	(۱۰۰) ۶۰	جمع

آماري معنی داری بین سن ($p=0/038$)، شاخص توده بدنی ($p=0/012$) و استریول غیر گونژوگه ($p=0/007$) با دیابت بارداری وجود داشت. با توجه به نتایج رگرسیون لوجستیک، با حذف اثر عوامل سن و شاخص توده بدنی در گروه میزان استریول غیر گونژوگه بیشتر از $MOM_{0/945}$ ، احتمال ابتلاء به دیابت بارداری $2/59$ برابر بیشتر است. احتمال ابتلاء به دیابت بارداری به ازای افزایش هر واحد سن در حد 5% می باشد. همچنین احتمال ابتلاء به دیابت بارداری در افراد با شاخص توده بدنی غیر طبیعی 15% بیشتر از افراد با شاخص توده بدنی طبیعی می باشد (جدول ۳).

با تعیین حد آستانه $MOM_{0/945}$ با استفاده از منحنی ROC، ۴۲ نفر از افراد گروه مورد (70%) دارای نتیجه مثبت و ۱۸ نفر (30%) دارای نتیجه منفی در تست استریول غیر گونژوگه بودند. در گروه شاهد نیز ۶۰ نفر (50%) دارای نتیجه منفی و ۶۰ نفر (50%) دارای نتیجه مثبت در آزمون فوق بودند (جدول ۲). با توجه به نتایج جدول ۲، حساسیت و ویژگی استریول غیر گونژوگه با حد آستانه $MOM_{0/945}$ جهت پیشگویی دیابت بارداری، به ترتیب 70% و 50% بود. دو گروه مورد مطالعه از نظر سن ($p=0/009$) و شاخص توده بدنی ($p=0/005$) تفاوت آماری معنی داری داشتند. بر اساس آزمون رگرسیون لوجستیک، ارتباط

جدول ۳- تعیین احتمال ابتلاء به دیابت بارداری بر اساس برخی عوامل خطر

متغیر	سطح معنی داری	نسبت شانس	فاصله اطمینان
استریول غیر گونژوگه	$0/007$	$2/59$	$1/30-5/17$
سن	$0/038$	$1/06$	$1/00-1/13$
شاخص توده بدنی	$0/012$	$1/15$	$1/03-1/29$

بحث

در مطالعه حاضر افزایش معنی‌دار سطوح استریول غیرکونژوگه در زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با زنان با بارداری سالم مشاهده شد ($P=0/011$).

مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط میزان سطوح استریول غیرکونژوگه با دیابت بارداری اندک هستند و نتایج متناقضی را نشان می‌دهند. در مطالعه هور و همکاران (۲۰۱۷) در کره جنوبی که آزمایش چهارگانه غربالگری سندرم داون را به طور متوسط در هفته $16/4 \pm 0/7$ بارداری انجام دادند، ارتباط آماری معنی‌داری بین افزایش سطوح استریول غیرکونژوگه با دیابت بارداری مشاهده شد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۱۸).

از طرفی در مطالعه ستی یانان و همکاران (۲۰۱۶) در تایلند که آزمایش استریول غیرکونژوگه را در سه ماهه دوم بارداری انجام دادند، ارتباط آماری معنی‌داری بین سطوح استریول غیرکونژوگه و دیابت بارداری وجود نداشت (۱۹). یکی از علل احتمالی تفاوت نتایج با مطالعه حاضر می‌تواند نوع تقسیم‌بندی گروه‌ها باشد. در مطالعه ستی یانان (۲۰۱۶) تقسیم‌بندی گروه‌ها بر اساس صدک‌های استریول غیرکونژوگه (نرمال، صدک ۵ کمتر یا مساوی و صدک ۹۵ بیشتر یا مساوی) انجام شده بود (۱۹)، درحالی‌که در مطالعه حاضر بر اساس نقطه برش جمعیت مورد مطالعه انجام شده بود و تفاوت نژادی نیز می‌تواند دلیلی بر تفاوت نتایج باشد.

برخلاف مطالعه حاضر، در مطالعه سنک ساین و همکاران (۲۰۰۸) در ترکیه که آزمایش تست سه‌گانه غربالگری سندرم داون را در سه ماهه دوم بارداری انجام دادند، ارتباط آماری معنی‌داری بین کاهش سطوح استریول غیرکونژوگه با دیابت بارداری مشاهده شد (۲۰). در مطالعه سنک ساین برای تشخیص دیابت بارداری از آزمون GTT با ۱۰۰ گرم گلوکز خوراکی استفاده شده بود و میزان نقطه برش استریول غیرکونژوگه بر اساس جمعیت مورد مطالعه با نرم‌افزار Med calc نسخه ۴/۳۰ انجام شده بود، در حالی که در مطالعه حاضر برای تعیین نقطه برش علاوه بر نرم‌افزار SPSS، از نرم‌افزار R نیز استفاده شد.

همچنین در مطالعه سنک ساین، تمامی عوامل مداخله‌گر بر دیابت بارداری کنترل نشدند، درحالی‌که در مطالعه حاضر این عوامل کنترل شدند. در مطالعه سنک ساین برای اندازه‌گیری استریول غیرکونژوگه، روش رادیوایمنواسی مورد استفاده قرار گرفت، در صورتی‌که در مطالعه حاضر از روش الیزا استفاده شد.

ارتباط بین استریول غیرکونژوگه و دیابت بارداری را می‌توان با توجه به مقاومت به انسولین توجیه نمود. یکی از علل ایجاد دیابت بارداری، مقاومت به انسولین می‌باشد (۱۱، ۱۲). از طرفی در بارداری طبیعی، تغییرات ایجاد شده توسط هورمون‌های جفتی باعث مقاومت به انسولین می‌شوند (۲۷). با اینکه نقش هورمون استروژن در ایجاد دیابت بارداری هنوز ناشناخته است، اما هورمون استرادیول با تأثیر بر روی سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس پانکراس باعث بهبود عملکرد انسولین می‌گردد (۲۸). استریول، استروژن غالب در دوران بارداری می‌باشد که از سلول‌های جفت ترشح می‌شود (۲۱). همچنین استریول، یک آگونیست ضعیف استروژن است و به‌همراه استرادیول، دارای فعالیت آنتاگونیستی قوی می‌باشد (۲۵). خواص آنتاگونیستی استریول باعث مهار اتصال مثبت بین استرادیول و گیرنده‌های استروژنی می‌شود (۱۸). به‌علاوه در طول بارداری طبیعی، سطوح سرمی استریول و استرادیول افزایش می‌یابد؛ به‌طوری‌که سطح استریول بسیار بالاتر از استرادیول می‌باشد (۲۹). لازم به ذکر است که در شرایط آزمایشگاهی، استریول غیرکونژوگه باعث مقاومت به انسولین شده است (۲۶). از نقاط قوت این پژوهش، استفاده از جدیدترین معیارهای تشخیصی دیابت بارداری، کنترل کردن متغیرهای مداخله‌گر و استفاده از نرم‌افزار R در کنار نرم‌افزار SPSS برای تعیین بهترین نقطه برش بود. یکی از مزایای استفاده از استریول غیرکونژوگه در تشخیص دیابت بارداری این است که به‌طور معمول این آزمایش در اوایل سه ماهه دوم در مراکز مراقبت‌های دوران بارداری برای غربالگری سندرم داون انجام می‌شود و نیازی به صرف هزینه و انجام یک آزمایش در مراکز تحقیقاتی برای تشخیص دیابت بارداری ندارد و

زودهنگام زنان در معرض خطر دیابت بارداری در نظر گرفته شود و با توجه به اینکه این تست به طور معمول در هفته ۱۷-۱۴ بارداری در مراکز مراقبت‌های دوران بارداری انجام می‌شود، باید تدابیر لازم جهت آموزش تمامی دست اندرکاران بهداشتی در دستور کار قرار گیرد تا با افزایش استریول غیرگونزوگه در نتیجه آزمایش زنان باردار، خطر دیابت بارداری مدنظر قرار گرفته شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد مامایی با کد اخلاق IR.SBMU.PHNM.1396.777 می‌باشد. بدین‌وسیله از همکاری تمام زنان باردار مشارکت‌کننده در این مطالعه و همچنین معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، اساتید و مدیر محترم گروه مامایی دانشکده پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به خاطر تشخیص ضرورت اجرای تحقیق، تشکر و قدردانی می‌شود.

این هم برای زن باردار و هم جامعه می‌تواند مثمر ثمر باشد. با توجه به اینکه تشخیص زودهنگام دیابت بارداری در درمان و کاهش عوارض نامطلوب مادری و جنینی مؤثر است، می‌توان با شناسایی زودهنگام یک عامل خطر، برای آن با تدابیر پیشگیرانه از قبیل مشاوره تغذیه، ورزش و توجه به وزن‌گیری مناسب و در صورت نیاز درمان به موقع، اقدامات لازم برای مدیریت درست آن را انجام داد که این کار به نوبه خود موجب کاهش هزینه‌های پزشکی و درمانی و همچنین مانع از افزایش تعداد مادران و کودکان دیابتی در جامعه می‌شود.

از محدودیت‌های این پژوهش این بود که برای تعیین سابقه ابتلاء به بیماری‌ها، به گفته‌های واحدهای پژوهش استناد شد که می‌تواند باعث در نظر نگرفتن درست وضعیت طبی در میزان استریول غیرگونزوگه شود. انجام مطالعات به‌صورت آینده‌نگر با حجم نمونه بیشتر پیشنهاد می‌شود تا نتایج با قوت بیشتری حاصل شود.

نتیجه‌گیری

بنا بر نتایج مطالعه حاضر، افزایش استریول غیرگونزوگه می‌تواند به‌عنوان یک عامل خطر جدید در شناسایی

منابع

1. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams obstetrics. 24th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
2. World Health Organization. Pocket book of hospital care for children: guidelines for the management of common childhood illnesses. Geneva: World Health Organization; 2013.
3. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr Diab Rep* 2016; 16(1):7.
4. Almasi SZ, Salehiniya H. The prevalence of gestational diabetes mellitus in Iran (1996-2013): a systematic review. *J Isfahan Med Sch* 2014; 32(299):1396-412. (Persian).
5. Di Cianni G, Lacaria E, Lencioni C, Resi V. Preventing type 2 diabetes and cardiovascular disease in women with gestational diabetes-the evidence and potential strategies. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 145:184-92.
6. Srichumchit S, Luewan S, Tongsong T. Outcomes of pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131(3):251-4.
7. Sudasinghe BH, Wijeyaratne CN, Ginige PS. Long and short-term outcomes of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) among South Asian women—a community-based study. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 145:93-101.
8. Dabelea D, Crume T. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes* 2011; 60(7):1849-55.
9. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the US preventive services task force and the national institutes of health office of medical applications of research. *Ann Intern Med* 2013; 159(2):123-9.
10. Chen H, Zou S, Yang J, Deng S, Cai J, Wang Z. Maternal and neonatal outcomes of pregnancy at 39 weeks and beyond with mild gestational diabetes mellitus. *Ginekol Pol* 2017; 88(7):366-71.
11. Vejrazkova D, Vcelak J, Vankova M, Lukasova P, Bradnova O, Halkova T, et al. Steroids and insulin resistance in pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139:122-9.

12. Catalano P, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2006; 49(7):1677-85.
13. Farrar D, Duley L, Dowswell T, Lawlor DA. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8:CD007122.
14. Benhalima K, Devlieger R, Van Assche A. Screening and management of gestational diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(3):339-49.
15. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2013.
16. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, Albonico G, Tinelli C, Locatelli E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn* 2011; 31(6):523-8.
17. Ramezani S, Ahmadi M, Saqhafi H, Alipoor M. Association of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and gestational diabetes. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2017; 20(1):61-9. (Persian).
18. Hur J, Cho EH, Baek KH, Lee KJ. Prediction of gestational diabetes mellitus by unconjugated estriol levels in maternal serum. *Int J Med Sci* 2017; 14(2):123-7.
19. Settiyanan T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Association between isolated abnormal levels of maternal serum unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(13):2093-7.
20. Sayın NC, Canda MT, Ahmet N, Arda S, Süt N, Varol FG. The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277(1):47-53.
21. Melmed S. *Williams textbook of endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2016.
22. Kooptiwut S, Wanchai K, Semprasert N, Srisawat C, Yenchitsomanus PT. Estrogen attenuates AGTR1 expression to reduce pancreatic β -cell death from high glucose. *Sci Rep* 2017; 7(1):16639.
23. Gupte AA, Pownall HJ, Hamilton DJ. Estrogen: an emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. *J Diabetes Res* 2015; 2015:916585.
24. Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors. *Acta Physiol* 2011; 203(1):259-69.
25. Lappano R, Rosano C, De Marco P, De Francesco EM, Pezzi V, Maggiolini M. Estriol acts as a GPR30 antagonist in estrogen receptor-negative breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 320(1-2):162-70.
26. Collison M, Campbell IW, Salt IP, Dominiczak AF, Connell JM, Lyall H, et al. Sex hormones induce insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes by reducing cellular content of IRS proteins. *Diabetologia* 2000; 43(11):1374-80.
27. Petraglia F, D'Antona D, Snyder PJ. Maternal adaptations to pregnancy: endocrine and metabolic changes. *UpToDate*. Available at: URL: <https://www.uptodate.com/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-endocrine-and-metabolic-changes>; 2017.
28. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Ropero AB, Quesada I. The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. *J Physiol* 2009; 587(Pt 21):5031-7.
29. Smith R, Smith JI, Shen X, Engel PJ, Bowman ME, McGrath SA, et al. Patterns of plasmacorticotropin-releasing hormone, progesterone, estradiol, and estriol change and the onset of human labor. *J Clin Endocrinol Metabol* 2009; 94(6):2066-74.