



تعیین ارتباط مقدار انسولین خون بند ناف با مقادیر قند خون مادر در تست تحمل گلوکز ۷۵ گرمی

چکیده

زمینه: میزان انسولین جنین نشان‌دهنده اثر دیابت مادر روی جنین و سلامت آینده‌ی کودک است. در تست تحمل گلوکز خوراکی مادر حد آستانه قند برای هیپرانسولینسم جنین و همراهی آن با مربیدیتی و مرتالیتی جنین دقیقاً مشخص نشده است. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط مقدار انسولین خون بند ناف با مقادیر قند خون مادر در تست تحمل گلوکز با ۷۵ گرم گلوکز خوراکی می‌باشد.

روش کار: این مطالعه کوهورت طی سال ۱۳۸۸ در بیمارستان جواهری تهران بر روی ۲۰۰ زن حامله انجام شد. در این زنان تست تحمل گلوکز ۷۵ گرم در ۲۴ تا ۲۸ هفته حاملگی انجام شد و سپس هنگام زایمان ۲ سی سی خون از بند ناف برای اندازه‌گیری انسولین گرفته شد. اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS ver 13 و آزمون‌های آماری همبستگی، رگرسیون و تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در ۵/۵ درصد از نوزادان هیپرانسولینمی مشاهده شد. ارتباط بین مقدار قند خون ناشتای مادر با میزان انسولین خون بند ناف معنی دار بود ($P = .02$ ، ضریب همبستگی = 0.16). ارتباط وزن هنگام تولد نوزاد با مقدار انسولین خون بند ناف و با قند خون ساعت اول مادر در تست تحمل گلوکز ۷۵ گرم معنی‌دار بود. در مادرانی که تست تحمل گلوکز مختل داشتند، میزان انسولین خون بند ناف بالاتر بود اما معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: غلظت انسولین جنین نشان‌دهنده میزان گلوکز داخل رحمی است که توسط مادر به جنین داده می‌شود و در این مطالعه بیش‌ترین ارتباط بین بروز هیپرانسولینمی با مقدار قند خون ناشتای مادر مشاهده شد. به نظر می‌رسد قند خون ناشتای مادر بیشترین حساسیت را برای تشخیص هیپرانسولینمی در جنین دارد.

واژگان کلیدی: انسولین، دیابت بارداری، تست تحمل گلوکز خوراکی ۷۵ گرم، ماکروزومی

دکتر معصومه همت‌یار ۱*

دکتر مرجان محبوبی ۲

دکتر سیده‌فاطمه کتابیون‌فدکی ۲

دکتر رویا امدادی ۲

دکتر میترا صدیق‌پور ۲

دکتر رضا مظفری ۳

۱- دانشیار گروه کودکان دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران
۲- استادیار گروه زنان دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران
۳- استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران

* نشانی نویسنده مسؤل:
بیمارستان جواهری - خیابان شریعتی - خیابان خاقانی

تلفن: ۲۲۶۰۰۰۰۲ - ۲۲۰۰۹۹۸۱

نشانی الکترونیکی:

f_hemat@yahoo.com

مقدمه

دیابت حاملگی به هر میزان عدم تحمل گلوکز اطلاق می‌شود که در طی حاملگی شروع شده یا برای اولین بار تشخیص داده شود. پرولانس آن در نژادهای مختلف و در سراسر دنیا فرق می‌کند. در ایالات متحده آمریکا پرولانس آن از ۱ تا ۱۴ درصد حاملگی‌ها گزارش شده است [۱]. ابتلای مادر به دیابت در طی حاملگی همراه افزایش رشد جنین و افزایش تولید انسولین جنین است [۲ و ۳]. هیپرانسولینسم جنین علامت کلیدی فتوپاتی دیابتی است. افزایش میزان انسولین خون بند ناف باعث تطابق کمتر نوزاد بعد از تولد، هیپوگلیسمی، نارسی، هیپرپیلی روبینمی و افزایش خطر سندرم دیسترس تنفسی در نوزاد می‌شود [۴]. بنابراین میزان انسولین جنین یک اندیکاتور مهم اثر دیابت مادر روی جنین و سلامت آینده کودک است [۲ و ۵]. در زنان با اختلال تست تحمل گلوکز مقدار انسولین خون بند ناف بیشتر از زنان با تست نرمال است [۶]. همچنین ارتباط معنی‌دار بین میزان انسولین خون بند ناف با قد، وزن زمان تولد نوزاد، BMI مادر در اوایل حاملگی و افزایش وزن مادر طی حاملگی مشاهده شده است [۷ و ۸]. در تست تحمل گلوکز خوراکی مادر حد آستانه قند خون برای هیپرانسولینسم جنین و همراهی با مریبیتی و مرتالیتی جنین دقیقاً مشخص نشده است [۴]. گرچه در زنانی که یک نمونه قند خون بالا در تست تحمل گلوکز دارند، به عنوان دیابت بارداری شناخته نمی‌شوند اما خطر حوادث پری ناتال مثل میزان سزارین، پره اکلامپسی، کوریوآمیونیوت، وزن تولد نوزاد بیشتر از ۴۰۰۰ تا ۴۵۰۰ گرم و میزان بستری نوزاد در NICU نسبت به گروه کنترل بیشتر است [۹]. با توجه به انجام تست تحمل گلوکز ۷۵ گرمی در قسمت عمده دنیا و پیشنهاد جدید ADA (American diabetes association) از سال ۲۰۰۰ مبنی بر انجام تست تحمل گلوکز ۷۵ گرمی به عنوان تست آلترناتیو ۱۰۰ گرمی و با توجه به ارتباط قند خون در ساعات مختلف تست تحمل گلوکز با عوارض دیابت بارداری ما بر آن شدیم تا ارتباط بین مقدار انسولین خون بند ناف را با مقادیر قند خون مادر در تست تحمل گلوکز با ۷۵ گرم گلوکز خوراکی در ساعات مختلف تعیین نماییم.

مواد و روش‌ها

این یک مطالعه کوهورت است که طی سال ۱۳۸۸ در بیمارستان جواهری تهران انجام شد. شرکت‌کنندگان در این مطالعه ۲۰۰ زن

حامله‌ای بودند که در ۲۴ تا ۲۸ هفته حاملگی تحت تست تحمل گلوکز خوراکی با ۷۵ گرم گلوکز قرار گرفته بودند. تعداد نمونه لازم برای مقایسه دو ضریب همبستگی با آلفای ۰/۰۵ و بتای ۰/۲ حدود ۲۰۰ نمونه برآورد گردید. انتخاب نمونه‌ها به صورت پشت سرهم بود. موارد حذف شامل وجود بیماری مزمن، عفونی یا فشارخون در مادر، حاملگی دو یا چند قلو، دیابت قبل از بارداری، سیگاری بودن مادر و تولد نوزاد پره ماچور بود. در مادران انتخاب شده تست تحمل گلوکز ۷۵ گرمی در ۲۴ تا ۲۸ هفته حاملگی انجام شد. مقدار قند خون ناشتا، یک ساعت و دو ساعت پس از مصرف ۷۵ گرم گلوکز اندازه‌گیری شد. پس از صحبت با مادر و کسب رضایت وی، مورد انتخاب شده وارد طرح شده و آزمایش از خون بند ناف گرفته شد. از خون ورید ناف نوزادان این مادران ۲ سی‌سی خون لخته با سرنگ گرفته شد و جهت اندازه‌گیری انسولین به آزمایشگاه ارسال شد. تمام نمونه‌ها در یک آزمایشگاه و توسط یک فرد مورد بررسی قرار گرفت. اندازه‌گیری میزان انسولین به روش Eliza بود. میزان انسولین بیشتر از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر به عنوان هیپرانسولینمی در نظر گرفته شد. در ضمن پرسشنامه‌ای تهیه شد که در آن متغیرهای مورد نظر شامل سن مادر، BMI مادر قبل از حاملگی، افزایش وزن مادر طی حاملگی، جنسیت نوزاد، وزن نوزاد، نتایج قند خون مادر و مقادیر انسولین خون بند ناف ثبت گردید. اطلاعات بدست آمده توسط نرم‌افزار SPSS 13 و توسط آزمون‌های آماری همبستگی، رگرسیون و تست‌تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند. مقدار P معنی‌دار کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

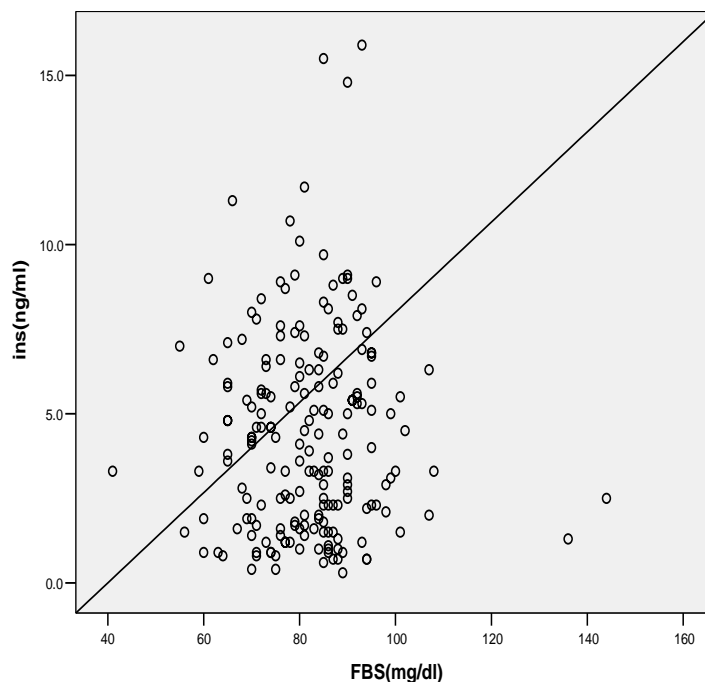
یافته‌ها

در این مطالعه سن مادران بین ۱۸ تا ۴۰ سال با میانگین $29/3 \pm 4/4$ سال، BMI مادران در شروع حاملگی بین $24/7 \pm 4/6$ تا 31 میانگین $24/7 \pm 4/6$ و افزایش وزن مادر طی حاملگی بین ۵ تا ۳۱ کیلوگرم با میانگین $14/15 \pm 4/8$ کیلوگرم بود. وزن نوزادان بین ۲۲۵۰ گرم تا ۴۵۰۰ گرم با میانگین $3251/5 \pm 375$ گرم بود. ۷ تا ۳/۵ از نوزادان وزن بیشتر از ۴ کیلوگرم داشتند و شیوع ماکروزومی ۳/۵ درصد بود. ۹۷ نوزاد (۴۸/۵ درصد) پسر و ۱۰۳ نوزاد (۵۱/۵ درصد) دختر بودند. در تست تحمل گلوکز با ۷۵ گرم گلوکز در ۲۴ تا ۲۸ هفته حاملگی مقدار قند خون ناشتا در مادران از ۵۱ تا ۱۲۴ میلی‌گرم در دسی لیتر با میانگین $82 \pm 12/6$ میلی‌گرم در دسی لیتر بود. قند خون ساعت اول بین ۵۹ تا ۱۹۸ میلی‌گرم در دسی لیتر با میانگین

رابطه بین قند خون ناشتای مادر و میزان انسولین خون بند ناف معنی دار بود ($P = 0.02$ ، ضریب همبستگی = 0.16). با افزایش میزان قند خون ناشتا مقدار انسولین خون بند ناف افزایش می یافت (نمودار ۱). پس از حذف ۴ مورد که انسولین خون بند ناف بیشتر از ۲۱ نانوگرم در میلی لیتر داشتند، معادله رگرسیون به شرح زیر بدست آمد.

120.7 ± 30.9 میلی گرم در دسی لیتر و قند خون ساعت دوم بین ۵۵ تا ۱۷۸ میلی گرم در دسی لیتر با میانگین 107.5 ± 23.7 بود. تست تحمل گلوکز در ۱۷۵ مادر (۸۷/۵ درصد) نرمال و در ۲۵ مادر (۱۲/۵ درصد) اختلال داشت. مقدار انسولین خون بند ناف نوزادان بین 0.3 تا 28.8 نانوگرم در میلی لیتر با میانگین 4.8 ± 4.3 نانوگرم در میلی لیتر بود. هیپرانسولینمی در ۱۱ مورد (۵/۵ درصد) در خون بند ناف مشاهده شد. با استفاده از آزمون همبستگی و رگرسیون

نمودار ۱- ارتباط مقدار انسولین خون بند ناف با مقدار قند خون ناشتای مادر



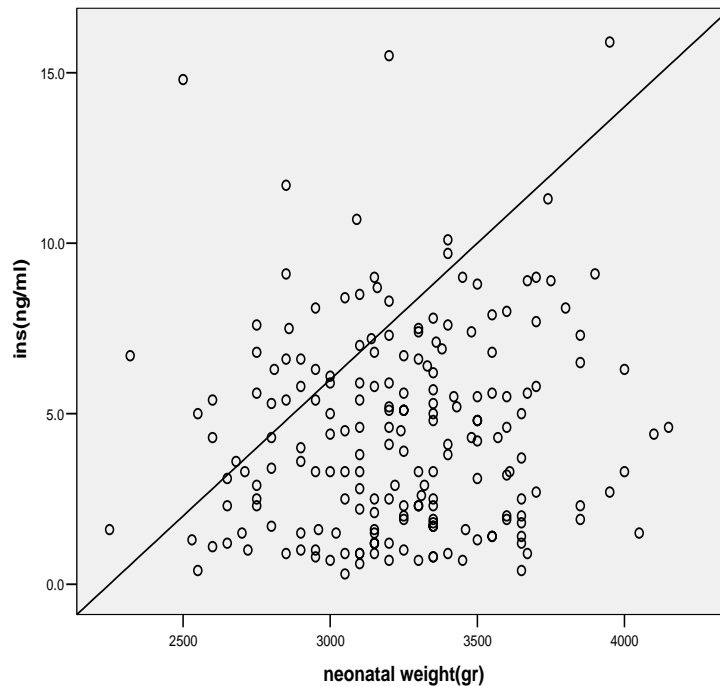
$$\text{Cord blood insulin} = 0.004 \times \text{FBS} + 4.065$$

معنی دار نبود ($P > 0.05$). ارتباط بین وزن هنگام تولد نوزاد با مقدار انسولین بند ناف معنی دار ($P < 0.0001$ ، ضریب همبستگی = 0.25) بود (نمودار ۲). با حذف ۴ مورد که انسولین خون بند ناف بیشتر از ۲۱ نانوگرم در میلی لیتر داشتند، معادله رگرسیون به شرح زیر بدست آمد.

ارتباط بین قند خون ساعت اول و دوم مادر با انسولین خون بند ناف معنی دار نبود ($P > 0.05$). مقدار متوسط انسولین در دخترها (5.5 ± 4.5 ng/ml) بالاتر از پسرها (5.3 ± 3.4 ng/ml) بود و ارتباط آن با جنسیت نوزاد معنی دار بود ($P = 0.04$ ، $4/2 - 5/.$ 95% CI). ارتباط سن مادر، BMI مادر در اوایل حاملگی و افزایش وزن مادر طی حاملگی با مقادیر انسولین خون بند ناف



نمودار ۲- ارتباط وزن تولد نوزاد با مقدار انسولین خون بند ناف



$$\text{Cord blood insulin} = 0.001 \times \text{birth weight} + 1.751$$

معنی‌دار بود اما ارتباطی بین قند خون ساعت اول و دوم مادر در تست تحمل گلوکز با مقادیر انسولین خون بند ناف مشاهده نشد. بر خلاف مطالعه حاضر در مطالعه Leipold و همکاران ارتباط بین مقدار قند خون یک ساعته مادر با مقدار انسولین خون بند ناف معنی‌دار بود و مادرانی که قند خون یک ساعته ۱۶۰ تا ۱۷۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند، مقدار انسولین بند ناف بالاتری از مادرانی داشتند که قند خون یک ساعته آنها کمتر از ۱۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود [۱۰]. در مطالعه Weiss و همکاران نیز قند خون ساعت اول بیشترین حساسیت را برای پیشگویی بالا بودن مقدار انسولین مایع آمنیوتیک داشت [۱۱]. در مطالعه ما ۲۵ نفر از مادران (۱۲/۵ درصد) تست تحمل گلوکز مختل داشتند یعنی یکی از مقادیر قند خون از مقادیر نرمال بالاتر بود. در این مادران گرچه میزان انسولین خون بند ناف بالاتر بود اما ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. در مطالعه Roach و همکاران، Schafer Graf و همکاران نیز مقدار انسولین و سی‌پپتید خون بند ناف در زنان با تست تحمل گلوکز مختل بالاتر از زنان با تست نرمال بود [۴و۶]. موارد حد مرزی تست تحمل گلوکز اثرات بیشتری روی متابولیسم گلوکز جنین دارد که می‌تواند به علت مداخله درمانی ناکافی و بدتر شدن عدم تحمل گلوکز مادر طی حاملگی باشد [۱۲]. همچنین در مطالعه حاضر ارتباط بین مقدار انسولین خون بند ناف با وزن هنگام تولد نوزاد معنی‌دار

هیپرانسولینمی در نوزادان ماکروزوم شایع‌تر بود ($P = 0/006$). با استفاده از آزمون همبستگی ارتباط بین وزن تولد نوزاد با مقادیر قند خون مادر بررسی شد که ارتباط بین وزن هنگام تولد نوزاد و قند خون ساعت اول مادر مشاهده شد ($P = 0/01$ ، ضریب همبستگی = $0/18$). در نوزادان ماکروزوم میانگین قند خون ناشتا $141/8 \pm 92/3$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، قند خون ساعت اول $141/3 \pm 39$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و قند خون ساعت دوم $131/4 \pm 18/1$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. با استفاده از آزمون تی مستقل ارتباط ماکروزومی با قند خون ناشتای مادر ($P = 0/03$ ، $95\% \text{ CI} = 9/19 - 97/0$) و قند خون ساعت دوم ($P = 0/006$ ، $95\% \text{ CI} = 9/7 - 9/19$) مادر در تست تحمل گلوکز معنی‌دار بود. گرچه مقدار انسولین خون بند ناف در مادرانی که اختلال در تست تحمل گلوکز داشتند، بالاتر بود اما این ارتباط معنی‌دار نبود ($P = 0/78$).

بحث و نتیجه‌گیری

طبق نتایج بدست آمده، هیپرانسولینمی در ۵/۵ درصد از نوزادان مورد مطالعه مشاهده شد و ارتباط بین میزان انسولین خون بند ناف با مقدار قند خون ناشتای مادر در تست تحمل گلوکز ۷۵ گرمی

آن با جنسیت نوزاد معنی دار بود که یافته فوق مشابه مطالعه Lindsay و همکاران می باشد [۲].
 غلظت انسولین جنین نشان دهنده میزان گلوکز داخل رحمی است که توسط مادر به جنین داده می شود و در مطالعه ما بیشترین ارتباط بین بروز هیپرانسولینمی با مقدار قند خون ناشتای مادر مشاهده شد. بنابراین به نظر می رسد قند خون ناشتای مادر بیشترین حساسیت را برای تشخیص هیپرانسولینمی دارد. از محدودیت های مطالعه حاضر کم بودن تعداد مورد مطالعه است و از طرف دیگر موارد دیابت بارداری که نیاز به مداخله درمانی داشتند، از مطالعه حذف شده اند. پیشنهاد می شود مطالعه ای با تعداد موارد بیشتر جهت مقایسه مادران دیابتی و غیر دیابتی صورت گیرد.

تشکر و سپاسگزاری:

از دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران که هزینه انجام این تحقیق را متقبل شده اند، قدردانی می شود. همچنین از سرکار خانم فیروزه آزادی بابت جمع آوری اطلاعات سپاسگزاری می شود.

بود. هیپرانسولینمی در نوزادان ماکروزوم شایع تر بود. در مطالعات دیگر نیز نتیجه مشابهی بدست آمده است [۳ و ۸ و ۱۶-۱۳]. در مطالعه امینی مقدم و همکاران نیز که مقایسه ای بین مقدار انسولین و سی پپتید خون نوزادان ماکروزوم و نوزادان با وزن نرمال انجام داده است، مقدار انسولین و سی پپتید به طور معنی داری در نوزادان ماکروزوم بالاتر بود [۱۷]. لذا نوزادان ماکروزوم از مادران سالم غیردیابتی مقدار انسولین بالاتری از نوزادان با وزن نرمال دارند [۱۸]. در این مطالعه ارتباط وزن تولد نوزاد با مقدار قند خون ساعت اول مادر در تست تحمل گلوکز معنی دار بود. در مطالعه Leipold و همکاران، Weiss و همکاران نیز مقدار قند خون ساعت اول در تست تحمل گلوکز بیش تر با وزن زمان تولد نوزاد ارتباط داشت لذا آنها نتیجه گیری کردند که قند خون ساعت اول برای تشخیص دیابت بارداری مهم تر است [۱۱ و ۱۰]. در مطالعه شیرازیان و همکاران نیز ارتباط متوسطی بین مقدار قند خون یک ساعته سرم و وزن تولد نوزاد مشاهده شد [۱۹]. در مطالعه Mello و همکاران نیز قند خون ساعت اول مادر در تست تحمل گلوکز بیش ترین همراهی را با خصوصیات غیرطبیعی آنتروپومتریکی در نوزاد داشت [۲۰]. در مطالعه حاضر مقدار متوسط انسولین در دخترها بالاتر از پسرها بود و ارتباط

Archive of SID



مراجع

- 1- American diabetes association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006 ; 26 : S43-S48
- 2- Lindsay RS, Walker JD, Halsall CN et al. Insulin and insulin propeptides at birth in offspring of diabetic mothers. *J of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(4): 1664-71
- 3- Lindsay RS, Hamilton BA, Calder AA et al. The relation of insulin , Leptin and IGF-1 to birthweight in offspring of woman with type 1 diabetes. *Clin Endocrin (Oxf)* 2004 Sep; 61(3): 353-9
- 4- Schafer - Graf UM, Dupak J, Vogel M et al. Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to woman with one abnormal glucose tolerance test value. *J Perinat Med* 1998; 26(1): 27-36
- 5- Westgate JA, Lindsay RS, Beattie J. Hyperinsulinemia in cord blood in mothers with type 2 diabetes and gestational diabetes mellitus in New Zealand. *Diabetes Care* 2006 Jun; 29(6): 1345-50
- 6- Roach VJ, Fung H, Cockram CS. Evaluation of glucose intolerance in pregnancy using biochemical markers of fetal hyperinsulinemia. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 45(3): 174-6
- 7- Buhling KJ, Monnich J, Henrich W et al. Association between amniotic fluid insulin in second trimester, maternal glucose tolerance and fetal malformation. [article in German] *Z Geburtshilfe Neonatol* 2004 Dec; 208(6): 226-31
- 8- Kunkel S, Briese V, Kluge K et al. Determination of reference range and effect of maternal and fetal factors on insulin and C peptide level in umbilical cord blood. [article in German] *Zentralbl Gynakol* 1999; 121(10): 488-94
- 9- McLanghlin GB, Chang Y, Caughey AB. Women with one elevated 3 hour glucose tolerance test value: are they at risk for adverse perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2006 May; 195(5): e16-9
- 10- Leipold H, Kautzky-Willer A, Ozbal A et al. Fetal hyperinsulinism and maternal one hour postload plasma glucose level. *Obstet Gynecol* 2004 Dec; 104(6): 1301-6
- 11- Weiss PA, Haeusler M, Tamussino K et al. Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism? *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107(12): 1480-5
- 12- Schafer U, Dupak J, Heinze T et al. Glucose tolerance in pregnancy and amniotic fluid insulin in labor.[article in German] *Geburtshilfe Frauenheikd* 1996 Aug; 56(8): 414-17
- 13- Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Bozkaya H. The association of birthweight with maternal and cord serum and amniotic fluid growth hormone and insulin levels and with neonatal and maternal factors in pregnant women who delivered at term. *J Perinat Med* 2005; 33(2): 149-55
- 14- Akinbi HT, Gerdes JC. Macrosomic infants of nondiabetic mothers and elevated C peptide levels in cord blood. *J Pediatr* 1995 Sep; 127(3): 481-4
- 15- Czeszyriska MB, Celewicz Z, Ogonowski J. Cord blood insulin level in relation to metabolic control of maternal diabetes, duration of pregnancy and neonatal birth weight. [article in Polish] *Ginekol Pol* 1999 Oct; 70(10): 776-81
- 16- Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E et al. C peptide, Insulin like growth factors 1 and 2 and insulin like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum ; correlations with birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jul; 169(1): 89-97

- 17- Amini Moghadam S, Mohajerani Tehrani M, Shaban Nezhad Khas Z et al. Study of amniotic fluid C peptide and insulin in relation to neonatal macrosomia. Iranian J Diabetes and Lipid 1385; 2(19): 153-8 [Persian]
- 18- Hoegberg B, Gruppasa PA, Coustan DR. Hyperinsulinemia in macrosomic infants of nondiabetic mothers. Diabetes care Jan 1993; 16: 132-36
- 19- Shirazian N, Mahboubi M, Emdadi R et al. Comparison of different diagnostic criteria for

- gestational diabetes mellitus based on the 75 gram oral glucose tolerance test : a cohort study. Endocr Pract 2008 Apr; 14(3): 312-7
- 20- Mello G, Parretti E, Cioni R. The 75 gram glucose load in pregnancy. Relation between glucose levels and anthropometric characteristics of infants born to women with normal glucose metabolism. Diabetes Care 2003; 26: 1206-10

Archive of SID

