

بررسی ارتباط میزان پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری (PAPP-A) با دیابت بارداری

سمیه رضائی^۱، دکتر محبوبه احمدی^{۲*}، دکتر حمید ثقفی^۳، دکتر محمود علیپور^۴

۱. دانشجوی ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران.
۲. PHD، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران.
۳. دکترای علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۴. استادیار گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۱/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۱/۱۷

خلاصه

مقدمه: دیابت شایع‌ترین عارضه طبی در بارداری می‌باشد که اثرات نامطلوبی روی مادر و نتایج جنینی و نوزادی دارد. دیابت بارداری در ۳-۵٪ بارداری‌ها اتفاق می‌افتد. تشخیص زودهنگام دیابت بارداری می‌تواند از بروز این عوارض جلوگیری کند. مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین میزان پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری (PAPP-A) با دیابت بارداری به منظور تشخیص یک عامل خطر جهت پیشگویی دیابت بارداری انجام شد.

روش کار: این مطالعه تحلیلی آینده‌نگر از بهمن ماه سال ۱۳۹۴ تا مهر ماه سال ۱۳۹۵ بر روی ۲۵۰ زن بارداری مراجعه‌کننده به ۶ مرکز بهداشتی قزوین انجام شد. در سن ۱۱-۱۴ هفته میزان PAPP-A اندازه‌گیری شد و سپس در هفته ۲۴-۲۸ تست تحمل گلوکز خوراکی ۷۵ گرمی بر روی نمونه‌ها انجام شد و ارتباط بین PAPP-A و دیابت بارداری مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های کای دو، تی تست من ویتنی، خطر نسبی و رگرسیون لجستیک انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: ۲۴ نفر (۳۰/۸٪) از افراد با کاهش میزان PAPP-A و ۱۵ نفر (۸/۷٪) از افراد با میزان طبیعی PAPP-A به دیابت بارداری مبتلا شدند. بر اساس آزمون کای دو، بین دو گروه از نظر ابتلاء به دیابت بارداری تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (p < ۰/۰۰۱) و خطر ابتلاء به دیابت بارداری در گروه با کاهش PAPP-A ۳/۹۰ برابر بیشتر از گروه کنترل بود (p < ۰/۰۰۱، CI=۱/۸۷-۸/۱۴).

نتیجه‌گیری: پایین بودن میزان PAPP-A در سن ۱۱-۱۴ هفته می‌تواند به عنوان یک عامل خطر احتمالی در بروز دیابت بارداری باشد، بنابراین می‌تواند به عنوان یک تست تشخیصی زودهنگام جهت پیشگیری از عوارض نامطلوب جنینی و مادری به کار رود.

کلمات کلیدی: بارداری، پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری، دیابت بارداری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر محبوبه احمدی؛ دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه شهید بهشتی تهران، تهران، ایران. تلفن: ۰۹۱۲۳۵۹۱۷۷۰؛ پست الکترونیک: mah13751381@gmail.com

مقدمه

دیابت شایع‌ترین عارضه طبی در دوران بارداری است. دیابت بارداری به صورت شدت‌های مختلف عدم تحمل کربوهیدرات که اولین بار در دوران بارداری شروع شده یا تشخیص داده می‌شود، تعریف می‌شود (۱). این تعریف بدون توجه به استفاده یا عدم استفاده از انسولین برای درمان به کار می‌رود. استفاده از واژه بارداری به این معنا است که این اختلال در اثر بارداری القاء می‌شود و عامل احتمالی آن تشدید تغییرات فیزیولوژیک در متابولیسم گلوکز است (۲).

دیابت بارداری در ۵-۳٪ بارداری‌ها اتفاق می‌افتد (۳). مطالعات مبتنی بر جمعیت تخمین زده است که دیابت بارداری حدود ۲۰۰,۰۰۰ (۰/۷٪) از ۴ میلیون تولدی که سالانه در ایالات متحده اتفاق می‌افتد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. انسیدانس دیابت بارداری از سال ۱۹۹۴ تا ۲۰۰۲ دو برابر شده است. در ۹۰٪ از زنان عدم تحمل گلوکز بعد از بارداری از بین می‌رود. اگرچه ۱۵ تا ۶۰٪ این زنان در طول ۵ تا ۱۵ سال آینده خطر ابتلاء به دیابت نوع ۲ خواهند داشت (۲-۴). در ایران شیوع دیابت بارداری ۴/۸٪ گزارش شده است (۵).

شواهد زیادی وجود دارد که دیابت بارداری خطر نتایج نامطلوب جنینی را افزایش می‌دهد (۶). دیابت بارداری منجر به بزرگ بودن جنین نسبت به سن بارداری، افزایش سزارین، افزایش انسولین جنین و چاقی نوزادی می‌شود (۷). بزرگ بودن نوزاد برای سن بارداری و عوارض مرتبط با زایمان آن مانند زایمان سخت، دیستوشی، آسفیکسی و دیسترس تنفسی از علل مهم عوارض نوزاد در ارتباط با دیابت بارداری می‌باشد. دیابت بارداری منجر به کاهش قند خون نوزاد، تشنج، زردی و تأخیر در مهارت‌های حرکتی می‌شود (۶).

هیپرگلیسمی خفیف طی بارداری می‌تواند تأثیر نامطلوب روی سلامت مادر بگذارد. اثرات نامطلوب مادری شامل افزایش شیوع هیپرتانسیون و افزایش میزان زایمان سزارین است. شواهد نشان دهنده وقوع طیف وسیعی از عوارض دراز مدت (شامل چاقی و دیابت) در فرزندان این افراد می‌باشد (۲). دیابت بارداری با افزایش خطر اختلالات فشارخون، زایمان زودرس، سزارین، اختلالات

متابولیک بعدی و بیماری قلبی عروقی در مادر همراه است (۶).

با وجود بیش از ۴۰ سال مطالعه هیچ‌گونه توافق عمومی در مورد بهترین روش غربالگری دیابت بارداری وجود ندارد (۲). غربالگری دیابت در حال حاضر با آزمون تحمل گلوکز خوراکی ۲ ساعته با مصرف ۷۵ گرم گلوکز در هفته ۲۸-۲۴ بارداری انجام می‌شود (۸).

فرآیند پاتوفیزیولوژی دیابت بارداری، هفته‌ها تا ماه‌ها قبل از تشخیص اتفاق می‌افتد که فاکتورهای مرتبط با این پاتوژنز قبل از تشخیص بالینی در هفته ۲۸-۲۴ بارداری در خون ظاهر می‌شود (۹). در دیابت بارداری جفت با تغییراتی شامل افزایش بیش از حد عروق، اختلال عملکرد عروقی، پرزهای جفتی نارس و اختلال در جریان خون پرزهای جفتی همراه است. برخی مطالعات، ارتباط بین میزان غیر طبیعی پروتئین‌های جفتی در سرم مادران مبتلا به دیابت بارداری را گزارش کرده‌اند (۱۰). کاهش تعداد کاپیلاری عروق در مقطع ویلی‌ها و کاهش قطر کاپیلاری‌ها منجر به کاهش پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری می‌شود (۱۱).

پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری (PAPP-A) یک متالوپروتئیناز باند شونده به زینک می‌باشد که به‌وسیله تروفوبلاست‌ها در دوران بارداری تولید می‌شود و از روز ۲۸ لقاح قابل شناسایی می‌باشد و منجر به افزایش (فاکتور رشد شبه انسولین -۱) می‌شود (۱۲). کاهش پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری منجر به کاهش فاکتور رشد شبه انسولین می‌شود (۱۳-۹). سطوح پایین فاکتور رشد شبه انسولین منجر به افزایش انسولین، کلرانس غیرطبیعی گلوکز و مقاومت به انسولین می‌شود (۱۲).

برخی مطالعات ارتباط آماری معنی‌داری را بین سطوح پایین پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری و دیابت بارداری را گزارش کرده‌اند؛ به‌طوری‌که میزان PAPP-A در سه ماهه اول بارداری در گروه دیابت بارداری نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود (۹، ۱۰، ۱۴). از طرفی مطالعات دیگر ارتباط معنی‌داری بین میزان پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری در سه ماهه اول بارداری و

دیابت بارداری نیازمند به درمان با انسولین را گزارش نکردند (۱۶-۱۷).

با توجه به اهمیت دیابت بارداری و عوارض ناشی از آن و پیشگیری با تدبیر و با توجه به اینکه در کشور ایران مطالعه‌ای در رابطه با دیابت بارداری و میزان پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری انجام نشده است و وجود مطالعات ضد و نقیض و معرفی یک آزمایش تشخیصی جدید و در دسترس دیابت بارداری که در طی هفته ۱۱ تا ۱۴ بارداری به طور معمول انجام می‌شود، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط بین میزان پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری (PAPP-A) با دیابت بارداری به منظور تشخیص یک عامل خطر جهت پیشگویی دیابت بارداری انجام شد.

روش کار

این مطالعه تحلیلی آینده‌نگر از بهمن ماه سال ۱۳۹۴ تا مهر ماه سال ۱۳۹۵ بر روی ۲۵۰ زن باردار مراجعه‌کننده به ۶ مرکز بهداشتی قزوین انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ایرانی بودن، تک قلوبی، سن بین ۱۸-۳۵ سال، سن بارداری ۱۴-۱۱ هفته بر اساس LMP یا سونوگرافی سه ماهه اول بارداری، عدم وجود سابقه دیابت بارداری، عدم وجود سابقه دیابت نوع ۱ و ۲، عدم وجود دیابت آشکار، عدم وجود سابقه نوزاد ۴ کیلو و بیشتر، عدم وجود پره‌اکلامپسی، اکلامپسی، فشارخون بالا، عدم وجود سابقه مرده‌زایی، عدم وجود سابقه نوزاد یا جنین ناهنجار و سقط مکرر، عدم مصرف سیگار و مواد مخدر، و عدم استفاده از روش‌های کمک باروری در بارداری فعلی، عدم وجود بیماری‌های شناخته شده (بیماری قلبی - عروقی، فشار خون مزمن، بیماری کلیوی، بیماری کبدی، خونی، تیروئید، خودایمنی، بیماری التهابی مزمن، حساسیت، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، سندرم متابولیک) و عدم وجود عفونت فعال در زمان نمونه‌گیری (ترشحات بدبو و زرد و چرکی، سوزش و خارش، درد زیردل، تب و لرز، عفونت دندان، التهاب لثه، عفونت ادراری) بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم تمایل باردار به ادامه همکاری و عدم توانایی مصرف گلوکز به دلیل استفراغ بعد از مصرف بود.

حجم نمونه با استفاده مطالعات قبلی و با در نظر گرفتن $\alpha=0/05$ ، $\beta=0/2$ و احتمال ۲۰٪ ریزش نمونه، ۲۵۰ نفر محاسبه شد (۱۸).

جهت نمونه‌گیری و با در نظر گرفتن رعایت سطوح اجتماعی - اقتصادی، شهر قزوین به سه طبقه شمال و مرکز و جنوب تقسیم شد و در هر طبقه به طور تصادفی دو مرکز بهداشتی درمانی انتخاب شد و سپس نمونه‌گیری در هر مرکز به شکل مبتنی بر هدف تا رسیدن به تعداد نمونه‌های تعیین شده ادامه یافت.

با اخذ معرفی‌نامه از دانشگاه علوم پزشکی قزوین و اخذ رضایت کتبی از نمونه‌ها و بدون تحمیل هیچ گونه هزینه‌ای به نمونه‌ها، بخش اول فرم اطلاعاتی که شامل معیارهای ورود بود تکمیل شد و در صورتی که واحد پژوهش شرایط ورود به مطالعه را دارا بود بخش دوم فرم اطلاعاتی (خصوصیات فردی و سوابق بارداری) تکمیل شد. سپس زنان باردار در سن ۱۴-۱۱ هفته جهت انجام آزمایشات معمول غربالگری سه ماهه اول به آزمایشگاه مرجع ارجاع شدند. نمونه خون در آزمایشگاه مرجع از نمونه‌ها گرفته شد و سپس میزان PAPP-A این افراد توسط پژوهشگر از طریق آزمایشگاه پیگیری شد. در صورت مراجعه باردار به مرکز بهداشتی میزان آن در چک لیست مربوطه ثبت شد و سپس زنان باردار در دو گروه PAPP-A طبیعی و غیرطبیعی قرار گرفتند و با پیگیری‌های لازم در هفته ۲۸-۲۴ جهت انجام آزمایشات معمول غربالگری دیابت بارداری به همان آزمایشگاه مرجع ارجاع شدند. این آزمایش با رعایت ۸ ساعت ناشتایی بودن زن باردار انجام شد. یک نمونه خون ناشتا و یک نمونه خون ۱ ساعت و ۲ ساعت بعد از مصرف ۷۵ گرم گلوکز گرفته شد و سپس میزان FBS OGTT نمونه‌ها توسط پژوهشگر از آزمایشگاه پیگیری یا در صورت مراجعه باردار به مرکز بهداشتی در چک لیست مربوطه ثبت شد. ارزیابی میزان گلوکز بر اساس دستورالعمل WHO انجام شد. در صورتی که میزان گلوکز ناشتا مساوی یا بیش از ۹۲ و یا میزان گلوکز ۱ ساعت بعد از مصرف گلوکز بیشتر یا مساوی ۱۸۰ و یا میزان گلوکز ۲ ساعت بعد از مصرف گلوکز مساوی یا بیش از ۱۵۳ باشد دیابت بارداری تلقی شد. مادران مبتلا

به دیابت بارداری جهت درمان به متخصص زنان ارجاع شدند. نمونه‌ها در دو گروه PAPP-A طبیعی و غیر طبیعی از لحاظ تعداد زایمان و تعداد سقط همسان شدند. ابزار گردآوری داده‌ها شامل پرسش‌نامه فردی و مامایی و چک لیست ثبت میزان PAPP-A، OGGT و دستگاه و کیت تعیین‌کننده میزان PAPP-A و دستگاه و کیت تعیین‌کننده میزان قند خون بود. برای تعیین اعتبار پرسش‌نامه یا اطلاعات فردی و مامایی از اعتبار محتوا استفاده شد. جهت تعیین میزان پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری از کیت‌های ساخت کمپانی LDN¹ آلمان استفاده شده است. روش انجام آزمایش روش ایمونواسی یا الایزا با دستگاه تمام اتوماتیک الیزا پروسور الیسیس یونو ساخت کمپانی هیومن کشور آلمان استفاده است. جهت تعیین میزان قندخون از کیت‌های شرکت پارس آزمون و دستگاه اتوآنالیزور ۹۱۲ آلفا کلاسیک هیتاچی و SELECTRA E ساخت کشور کره استفاده شد. جهت پایایی دستگاه تعیین‌کننده میزان PAPP-A، قبل از انجام آزمایش با استفاده از کالیبراتورها و استانداردهای مربوط به خود کیت، کیفیت کیت مورد ارزیابی قرار می‌گرفت و بعد از تأیید نهایی شروع به انجام آزمایش اصلی روی نمونه‌ها با روش الایزا شد. تمامی آزمایشات PAPP-A با یک دستگاه و در یک آزمایشگاه و به روش الایزا انجام شد. جهت پایایی دستگاه تعیین‌کننده میزان قندخون روزانه دستگاه با استفاده از کالیبراتورها مورد ارزیابی قرار می‌گرفت. تمامی آزمایشات در آزمایشگاه مرجع توسط یک نفر و با یک دستگاه و با روش گلوکز اکسیداز انجام شد. جهت پایایی فرد آزمایش‌کننده از روش مشاهده همزمان انجام شد. در این روش ۱۰ نمونه آزمایش PAPP-A و ۱۰ نمونه آزمایش قندخون به طور همزمان توسط ۲ فرد آزمایش‌کننده با سطح تحویلات یکسان مورد بررسی قرار گرفت و نتایج با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون بررسی شد (ضریب همبستگی پیرسون = ۱/۰).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های آمار توصیفی انجام

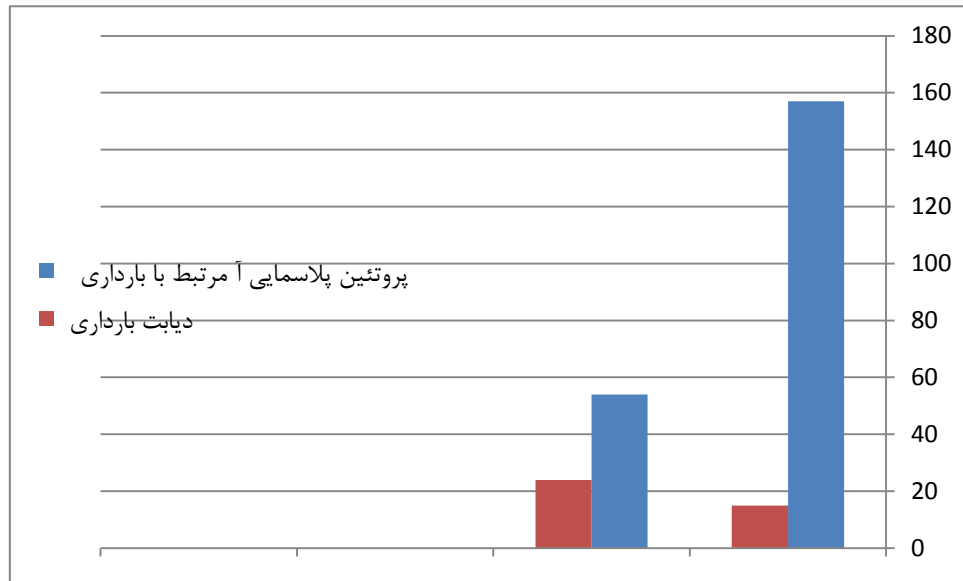
شد. جهت بررسی متغیرهای کمی از آزمون تی تست، جهت بررسی متغیرهای کیفی از آزمون کای دو، جهت بررسی متغیرهای رتبه‌ای از آزمون من ویتنی و برای بررسی احتمال ابتلاء به دیابت بارداری در گروه PAPP-A طبیعی و غیرطبیعی خطر نسبی محاسبه شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۲۵۰ نفر نمونه، ۱۷۲ نفر در گروه PAPP-A طبیعی و ۷۸ نفر در گروه PAPP-A غیرطبیعی قرار گرفتند. در این مطالعه ۵ مادر باردار به دلیل عدم توانایی مصرف گلوکز و استفراغ بعد از مصرف ۳ مادر باردار به دلیل عدم تمایل به ادامه همکاری از مطالعه خارج شدند که با نمونه‌های جدید جایگزین شدند. نتایج مطالعه نشان داد که اکثریت واحدهای پژوهش در گروه مبتلا و گروه کنترل دارای تحویلات متوسطه و خانه‌دار و دارای منزل شخصی و همسران آن‌ها دارای شغل آزاد بودند و گروه مبتلا و گروه سالم از نظر متغیرهای زمینه‌ای و مداخله‌گر (تعداد زایمان و تعداد سقط) همسان هستند و تفاوت آماری معنی‌داری بین ۲ گروه مشاهده نشد ($p=0/26$, $p=0/81$). متغیرهای مداخله‌گر شامل شاخص توده بدنی و تعداد زایمان و تعداد سقط و خصوصیات فردی و مامایی در جدول ۱ ارائه شده است. نوع آزمون‌های استفاده شده در جدول ۱ آمده است. نشان داد دو گروه از نظر متغیرهای زمینه‌ای و مداخله‌گر (تعداد سقط و تعداد زایمان) همسان هستند. بین ۲ گروه از نظر شاخص توده‌بدنی رابطه آماری معنی‌داری مشاهده شد ($p=0/001$). بر اساس نتایج آزمون رگرسیون لجستیک، ارتباط آماری معناداری بین شاخص توده‌بدنی و میزان PAPP-A با دیابت بارداری مشاهده شد ($p=0/003$, $p=0/001$). با توجه به نتایج رگرسیون لجستیک با حذف متغیر مداخله‌گر شاخص توده‌بدنی، خطر نسبی واقعی بروز دیابت بارداری در مبتلایان به کاهش میزان PAPP-A، ۳/۹۰ برابر افراد سالم برآورد شد. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، احتمال ابتلاء به دیابت بارداری در افراد با شاخص توده‌بدنی غیرطبیعی ۱/۱۳ برابر افراد با شاخص توده‌بدنی طبیعی بود.

¹ Labor Diagnostika Nord GmbH & CO.KG

نتایج مطالعه در نمودار ۱ و جدول ۲ و جدول ۳ ارائه شده است.



نمودار ۱- توزیع فراوانی بر حسب وجود دیابت بارداری در ۲ گروه مبتلا به پایین بودن پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری و گروه کنترل

جدول ۱- توزیع زنان باردار مبتلا (غیر طبیعی بودن PAPP-A) و گروه کنترل بر حسب خصوصیات فردی و مامایی

سطح معنی داری	آزمون آماری	گروه کنترل (طبیعی بودن PAPP-A)	گروه مبتلا (غیر طبیعی بودن PAPP-A)	
۰/۱۴	تی تست	۲۵/۴۲±۵/۰۳	۲۵/۳۷±۵/۲۹	سن*
۰/۷۲	من ویتنی	%۴۲/۴	%۵۰	تحصیلات (متوسطه)**
۰/۰۷	کای دو	%۶۷/۹	%۳۲/۱	شغل مادر (خانه دار)**
۰/۷۵	من ویتنی	۱/۸۸±۰/۸۶	۱/۹۴±۰/۹۴	تعداد بارداری (پرایمی گراویدا)*
۰/۸۱	من ویتنی	۰/۷۲±۰/۷۶	۰/۶۹±۰/۷۶	تعداد زایمان (پرایمی پار)*
۰/۰۰۱	تی تست	۲۴/۴۶±۴/۴۱	۲۶/۲۶±۴	شاخص توده بدنی*
۰/۲۸	کای دو	%۵۷/۶	%۵۰	شغل همسر (آزاد)**
۰/۱۷	کای دو	%۵۵/۲	%۴۴/۹	وضعیت مسکن (شخصی)**
۰/۲۶	من ویتنی	۰/۱۷±۰/۴۶	۰/۲۴±۰/۵۳	تعداد سقط (فاقد سقط)*

* میانگین ± انحراف معیار، ** درصد

جدول ۲- بررسی وضعیت دیابت بارداری در دو گروه مبتلا به غیر طبیعی بودن پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری (PAPP-A) و گروه کنترل

نتیجه آزمون کای دو	جمع		غیر مبتلا به دیابت		مبتلا به دیابت		پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری (MU/L)
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
p=۰/۰۰۱							غیر طبیعی
RR=۳/۵۲	۱۰۰	۷۸	۶۹/۲	۵۴	۳۰/۸	۲۴	طبیعی
CI=۱/۹۶-۶/۳۴	۱۰۰	۱۷۲	۹۱/۳	۱۵۷	۸/۷	۱۵	جمع
	۱۰۰	۲۵۰	۸۴/۴	۲۱۱	۱۵/۶	۳۹	

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

متغیر	سطح معنی داری	Exp(B)	فاصله اطمینان
گروه (PAPP-A)	۰/۰۰۱	۳/۹۰	۱/۸۷-۸/۱۴
شاخص توده بدنی	۰/۰۰۳	۱/۱۳	۱/۰۴-۱/۲۳

بحث

در مطالعه حاضر ارتباط بین پایین بودن PAPP-A و ابتلاء به دیابت بارداری مورد بررسی قرار گرفت و ارتباط آماری به شدت معنی داری بین پایین بودن PAPP-A و دیابت بارداری مشاهده شد؛ به طوری که پایین بودن PAPP-A، احتمال دیابت بارداری را ۳/۹۰ برابر افزایش داد. در سایر مطالعات نیز ارتباط بین پایین بودن پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری با نتایج نامطلوب بارداری مشاهده شده است (۹). در مطالعه جی لف و همکاران (۲۰۱۵) بین پایین بودن PAPP-A و پره‌اکلامپسی ارتباط مشاهده شد (۱۹). در مطالعه گای دیس و همکاران (۲۰۱۵) بین پایین بودن PAPP-A و پایین بودن وزن نوزاد ارتباط وجود داشت (۱۳). در مطالعه اسپنسر و همکاران (۲۰۰۸) بین پایین بودن PAPP-A و کوچک بودن جنین برای سن بارداری ارتباط وجود داشت (۲۰). در مطالعه اسپنسر و همکاران (۲۰۰۸) بین پایین بودن PAPP-A و زایمان زودرس ارتباط وجود داشت (۲۱). در مطالعه حاضر ارتباط بین پایین بودن PAPP-A و ابتلاء به دیابت بارداری مورد بررسی قرار گرفت.

در مطالعه بن ونتی و همکاران (۲۰۱۴) ارتباط آماری معنی داری بین پایین بودن میزان PAPP-A و دیابت بارداری یافت شد (۱۰). در مطالعه بن ونتی و همکاران (۲۰۱۱) میزان PAPP-A در سه ماهه اول در افراد با دیابت بارداری به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل پایین بود و بین شاخص توده بدنی و پایین بودن PAPP-A ارتباط آماری معکوس وجود داشت که این می‌تواند به عنوان یک متغیر مداخله‌گر در بیان میزان PAPP-A باشد (۹). در مطالعه حاضر از طریق آزمون‌های آماری اثر این فاکتور مداخله‌گر تعدیل شد. از محدودیت‌های ذکر شده در مطالعه مورد-شاهدی بن ونتی و همکاران (۲۰۱۱) عدم استفاده از معیارهای جدید تشخیص دیابت بارداری بود (۹)، در حالی که

مطالعه حاضر یک مطالعه تحلیلی آینده‌نگر و با استفاده از معیارهای جدید تشخیص دیابت بارداری می‌باشد. در مطالعه اونگ و همکاران (۲۰۰۰) پایین بودن PAPP-A با پره دیابتیک بودن و دیابت بارداری در ارتباط بود و میزان PAPP-A ۲۰٪ پایین‌تر از گروه کنترل بود (p=۰/۰۱) و در همین مطالعه بین پایین بودن PAPP-A و فشارخون بارداری و محدودیت رشد جنین و سقط ارتباط آماری معنی داری گزارش شد (۲۲). در مطالعه لواتی و همکاران (۲۰۱۳) کاهش PAPP-A در سه ماهه اول بارداری با خطر بالایی از انسولین درمانی در زنان باردار دیابتی همراه بود (۱۲). از طرفی، نتایج هاس لین و همکاران (۲۰۱۲) تفاوت آماری معنی داری بین میزان PAPP-A در سه ماهه اول و دیابت بارداری را نشان نداد (۱۶). دلیل این ناهمخوانی می‌تواند تفاوت در گایدلاین‌های استفاده شده در تشخیص دیابت بارداری و استفاده از دسته‌بندی وایت در ورود نمونه‌ها به مطالعه و تعداد نمونه‌های مورد مطالعه باشد. اسپنسر و همکاران (۲۰۰۵) ارتباط معناداری بین دیابت وابسته به انسولین و میزان PAPP-A و هورمون گنادوتروپین کوریونی^۱ (HCG) و NT مشاهده نکردند (۱۶). دلیل این ناهمخوانی در مطالعه اسپنسر می‌تواند به دلیل عدم کنترل تمامی فاکتورهای مداخله‌گر و قرار دادن دیابت بارداری نیازمند به درمان با انسولین در گروه مورد باشد؛ در حالی که در مطالعه حاضر تمامی فاکتورهای مداخله‌گر کنترل شده و ارتباط بین PAPP-A با دیابت بارداری با یا بدون نیاز به درمان با انسولین مورد بررسی قرار گرفته است.

PAPP-A یک متالوپروتئیناز ماتریکس باند شونده به زینک می‌باشد که در طی بارداری از تروفوبلاست‌ها تولید می‌شود و در زنان غیر باردار در کورپوس لوتئوم و گرانولوزا تولید می‌شود. بیان PAPP-A در مدل‌های آزمایشگاهی در عروق صدمه دیده و در پلاگ

¹ Human Chorionic Gonadotropin

زودرس دیابت بارداری استفاده کردند. نتایج این مطالعه نشان داد اطلاعات فردی و کاهش ادیپونکتین و گلوبولین باند شونده به هورمون جنسی ارتباط معناداری در پیشگویی دیابت بارداری دارد (۲۶). تد و همکاران (۲۰۱۱) سابقه دیابت بارداری را قوی‌ترین ابزار پیشگویی‌کننده دیابت بارداری جهت مداخله در سه ماهه اول بارداری معرفی کردند (۲۷).

از نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به آینده‌نگر بودن و بررسی تمامی عوامل ایجاد کننده دیابت بارداری و کنترل کردن این عوامل و استفاده از جدیدترین معیارهای تشخیصی دیابت بارداری اشاره کرد. در مطالعه حاضر به دلیل اینکه PAPP-A به شکل معمول در مراکز بهداشتی درمانی جهت غربالگری ناهنجاری‌ها انجام می‌شود نسبت به سایر مطالعات که نیازمند انجام آزمایش در مراکز تحقیقاتی است و از لحاظ اقتصادی به نفع باردار نمی‌باشد در اولویت می‌باشد. دیابت بارداری شیوع نسبتاً بالایی دارد شناسایی یک عامل خطر جدید برای دیابت بارداری به شناسایی زود هنگام زنان باردار در معرض خطر کمک می‌کند و با تدابیر پیشگیرانه شامل مشاوره غذایی و ورزش و توصیه به وزن‌گیری مناسب و درمان به موقع می‌توان از عوارض نامطلوب مادری و جنینی جلوگیری کرد. از محدودیت اصلی این مطالعه ثبت اطلاعات مربوط به عوامل مؤثر بر متغیر مستقل براساس اظهارات نمونه‌های پژوهش می‌باشد و ممکن است حافظه ضعیف واحدهای مورد پژوهش باعث در نظر نگرفتن عوامل و وضعیت‌های طبی مؤثر در میزان پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری شده باشد. انجام بررسی‌های آزمایشگاهی و بالینی جهت شناخت وضعیت‌های مدیکال و عوامل مؤثر احتمالی بر میزان PAPP-A مستلزم صرف زمان و هزینه زیادی می‌باشد که با شرایط مالی پژوهشگر همخوانی نداشت.

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه پایین بودن PAPP-A به عنوان یک عامل خطر جدید برای دیابت بارداری می‌تواند به شناسایی زود هنگام زنان در معرض خطر کمک کند و

آترواسکلروزیس انسانی در اثر تحریک فاکتور نکروز تومور الفا و اینترلوکین ۱- بتا افزایش می‌یابد (۹). در بیماران با تشخیص بیماری قلبی - عروقی نرمال بودن PAPP-A در مقایسه با بالا بودن آن پیشگویی‌کننده کاهش خطر مرگ و نارسایی قلبی می‌باشد. ارتباط بین ماکروزومی و دیابت بارداری مطرح‌کننده نقش PAPP-A به عنوان بخشی از سیستم کنترل فاکتور رشد شبه انسولین در تروفوبلاست به عنوان پروتئاز باند شونده به فاکتور رشد شبه انسولین (IGFBP-4)^۱ می‌باشد. کاهش PAPP-A منجر به کاهش فاکتور رشد شبه انسولین و افزایش گلوکز و آمینواسید تولید شده از تروفوبلاست می‌شود (۲۳). از جمله مکانیسم‌های احتمالی توجیه‌کننده ارتباط غیرطبیعی بودن PAPP-A با دیابت بارداری، کاهش فاکتور رشد شبه انسولین می‌باشد که منجر به افزایش انسولین و کلرانس غیرطبیعی گلوکز و مقاومت به انسولین می‌شود (۱۲). در مطالعه پلی‌ترو و همکاران (۲۰۰۸) ارتباط بین PAPP-A و کنترل گلوکز در بیماران غیر باردار دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ارتباط معکوس بین هموگلوبین A1C و PAPP-A در بیماران دیابتی وجود داشت که منعکس‌کننده تأثیر کنترل گلوکز در بیان PAPP-A می‌باشد (۲۴).

ساویدو و همکاران (۲۰۱۰) چندین پیشگویی‌کننده قوی شامل اطلاعات فردی و مارکرهای بیوشیمی جدید مانند لیپیدها و پروتئین سی‌واکنشی و گاماگلوتامیل ترانسفراز و ادیپونکتین و سلکتین ای و فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی را در سه ماهه اول بارداری برای دیابت بارداری مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان داد اطلاعات فردی شامل (سن، شاخص توده‌بدنی، سابقه دیابت بارداری، مصرف سیگار، نژاد، تعداد زایمان و سابقه خانوادگی دیابت در خانواده) و کاهش HDL و افزایش فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی ارتباط معناداری با ابتلاء به دیابت بارداری دارد (۲۵). نندا و همکاران (۲۰۱۱) از اطلاعات فردی و مارکرهای آزمایشگاهی شامل ادیپونکتین و فولستاتین لایک ۳- و گلوبولین باندشونده به هورمون جنسی برای پیشگویی

¹ Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 4

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد با شماره طرح ۷۲۴۹ و با کد اخلاق IR.SBMU.PHNM.1394.268 می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین و تمام کسانی که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

چون این تست به شکل معمول در هفته ۱۱-۱۴ بارداری در مراکز بهداشتی-درمانی برای مردان بارداری انجام می‌شود، در نتیجه تمامی دست اندرکاران مراقبت‌های بهداشتی باید آموزش‌های لازم در این خصوص را دریافت کرده و در صورت پایین بودن PAPP-A، افراد در معرض خطر را تشخیص داده و با تدابیر پیشگیرانه و درمان به موقع و با صرف وقت و هزینه کمتر از عوارض نامطلوب مادری و جنینی جلوگیری کرد.

منابع

- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1):S11-24.
- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. *Williams obstetrics*. 24th ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
- del Rosario-Capellan ML, Carlos-Raboca J, Litonjua AD. Total sialic acid and other inflammatory markers as predictors of gestational diabetes. *Philos J Intern Med* 2009; 47:11-7.
- Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, Wilson LM, Bass EB, et al. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 2009; 122(3):207-14.
- Kariman N, Ahi Z, Zahedi S, Majd AH. Relationship between maternal serum C-reactive protein concentration and gestational diabetes mellitus. *J Diabetes* 2013; 5:17.
- Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23(3):199-203.
- Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(6):654.e1-6.
- Protocol of screening and diagnosis of gestational diabetes. Ministry of Health and Medical Education. Available at: URL: health.behdasht.gov.ir; 2013.
- 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. *Prenatal Diagn* 2011; 31(6):523-8.
- Beneventi F, Simonetta M, Locatelli E, Cavagnoli C, Badulli C, Lovati E, et al. Temporal variation in soluble human leukocyte antigen-G (sHLA-G) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and in controls. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72(4):413-21.
- Huynh L, Kingdom J, Akhtar S. Low pregnancy-associated plasma protein A level in the first trimester. *Can Fam Physician* 2014; 60(10):899-903.
- Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L, et al. Gestational diabetes mellitus: including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100(3):340-7.
- Giudice I, Benintende G, Di Nicolò AM, Mangiameli D, Carrara G, Randazzo C, et al. Correlation of neonatal weight with maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A during the first trimester of pregnancy: a retrospective study. *J Perinat Med* 2015; 43(2):227-32.
- Ledesma AM, Yuste MG, Bújez AR, Valentín RL, Soto BG, Arévalo YP, et al. Low maternal serum PAPP-A levels in the first trimester of gestation and the risk of gestational diabetes. 18th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI), Vienna, Austria; 2014. P. 183.
- Schaas C, Titianu M, Visinari R, Berescu A, Carp A, Onofriescu M. P06. 12: PAPP-A—a marker for gestational diabetes? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40(S1):192.
- Husslein H, Lausegger F, Leipold H, Worda C. Association between pregnancy-associated plasma protein-A and gestational diabetes requiring insulin treatment at 11–14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(11):2230-3.
- Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otiqbah C, Nicolaidis KH. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn* 2005; 25(10):927-9.
- Mohammadi K, Mallekafzali V. *Statistical method and health index*. Tehran, Iran: Dariche; 2015. (Persian).

19. Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Currier RJ, Lyell DJ, Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, et al. Early-onset severe preeclampsia by first trimester pregnancy-associated plasma protein A and total human chorionic gonadotropin. *Am J Perinatol* 2015; 32(7):703-12.
20. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(1):15-9.
21. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31(2):147-52.
22. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000; 107(10):1265-70.
23. Iversen KK, Dalsgaard M, Teisner AS, Schoos M, Teisner B, Nielsen H, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A, a marker for outcome in patients suspected for acute coronary syndrome. *Clin Biochem* 2010; 43(10-11):851-7.
24. Pellitero S, Reverter JL, Pizarro E, Pastor MC, Granada ML, Tàssies D, et al. Pregnancy-associated plasma protein-a levels are related to glycemic control but not to lipid profile or hemostatic parameters in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(12):3083-5.
25. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG* 2012; 119(4):410-6.
26. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31(2):135-41.
27. Teede HJ, Harrison CL, Teh WT, Paul E, Allan CA. Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51(6):499-504.