

# تعیین اعتبار هموگلوبین گلیکوزیله قبل از هفته ۲۰ حاملگی در پیشگویی دیابت بارداری

دکتر علی شهرياری<sup>۱</sup>، دکتر فاطمه صفوی<sup>۲</sup>، دکتر مریم خوشیده<sup>۳</sup>، محمد علی شهرياری<sup>\*۴</sup>

۱. دانشیار گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. دستیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. استاد گروه زنان و مامایی، دفتر توسعه پژوهش بیمارستان جامع بانوان آرش، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۴. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۰/۱۰

## خلاصه

**مقدمه:** تشخیص دیابت بارداری با HbA1c بالای ۶/۵٪ است، ولی مطالعات مقادیر ۵/۷-۶/۴٪ را با ریسک بالاتری از دیابت بارداری معرفی کرده‌اند. مطالعه حاضر با هدف تعیین اعتبار میزان HbA1c=۵/۷-۶/۴٪ در پیشگویی دیابت بارداری و تعیین پیامدهای بارداری انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه هم‌گروهی در سال ۱۳۹۷ بر روی ۹۵۰ زن باردار بیمارستان آرش انجام گرفت. در اولین ویزیت بارداری تست HbA1c و تست تحمل گلوکز ۷۵ گرمی به‌عنوان استاندارد طلایی انجام شد و اگر تست منفی بود، تست مجدد در هفته ۲۸-۲۴ بارداری انجام شد. وقوع دیابت و پیامدهای بارداری شامل: میزان بروز پره‌اکلامپسی، سزارین، سقط، ماکروزومی، دیستوشی شانه، مرگ داخل رحمی، کاهش رشد جنین در موارد با HbA1c=۵/۷-۶/۴٪ و کمتر از ۵/۶٪ مقایسه شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Stata (نسخه ۱۳) و آزمون‌های تی دانشجویی، کای اسکوتر، رگرسیون لجستیک تک‌متغیره و چندمتغیره انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه شیوع دیابت ۳۹/۲٪ و در نقطه برش ۵/۷، بیشترین طبقه‌بندی دیابت بارداری مشاهده شد و حساسیت و ویژگی به‌دست آمده به‌ترتیب معادل ۴۱/۳۳ و ۹۲/۱۵ بود. در زنان با HbA1c < ۵/۶٪ نسبت به ۶/۴-۵/۷٪ HbA1c=۵/۷٪ میزان ماکروزومی به‌طور معناداری کمتر (p < ۰/۰۱)، اما میزان سزارین (p = ۰/۰۲) بیشتر بود. میزان زایمان زودرس (p = ۰/۰۹)، پره‌اکلامپسی (p = ۰/۰۲) و میزان دیستوشی شانه (p = ۱) در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. **نتیجه‌گیری:** اندازه‌گیری HbA1c در نیمه اول بارداری حساسیت بالایی در پیشگویی دیابت بارداری ندارد، اما ویژگی بالا دارد.

**کلمات کلیدی:** تست تحمل گلوکز ۷۵ گرمی، دیابت بارداری، HbA1c

\* نویسنده مسئول مکاتبات: محمد علی شهرياری؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۷۷۷۱۹۹۲۲؛ پست الکترونیک:

mo.a.shahriari@gmail.com

## مقدمه

دیابت بارداری از بیماری‌های شایع دوران بارداری است و به علت پیامدهای نامطلوب از جمله پره‌اکلامپسی، مرگ داخل رحمی و ماکروزومی، دیستوشی شانه و افزایش نیاز به سزارین قابل توجه است از این جهت شناسایی زودهنگام این بیماران جهت مداخلات به موقع سودمند است (۱). تست غربالگری که جهت تشخیص دیابت مورد استفاده قرار می‌گیرد، تست‌های تحمل گلوکز است که برای افراد پرخطر در اولین ویزیت بارداری و برای بقیه باردارها در هفته‌های ۲۴-۲۸ بارداری انجام می‌شود. تست<sup>۱</sup> OGTT ۷۵ گرمی، تست تصویب شده سازمان جهانی بهداشت جهت غربالگری دیابت است (۲)، اما از آنجا که این تست نیازمند ناشتایی ۸ ساعت است و به دلیل تعدد دفعات خون‌گیری، آزاردهنده و طولانی‌مدت می‌باشد و همچنین مستلزم خوردن گلوکز (که گاه برای زنان باردار نامطلوب است) می‌باشد، ممکن است در زمان مناسب انجام نشده و شناخت زودهنگام و دقیق بیماران دیابتی را به تأخیر بیندازد. (هموگلوبین گلیکوزیله)<sup>۲</sup> نیز از روش‌های رایج شناخت دیابت در زنان غیرباردار است که میزان HbA1c بیشتر از ۶/۵٪ به عنوان دیابت در نظر گرفته می‌شود و میزان گلوکز خون را در ۸-۱۰ هفته اخیر نشان می‌دهد (۳)، اما استفاده از آن در تشخیص دیابت بارداری مرسوم نیست. مطالعات گوناگونی در زمینه بررسی نقش پیشگویی‌کننده میزان HbA1c در تشخیص دیابت انجام شده و نتایج متفاوتی نیز ارائه شده است (۴-۶). در حال حاضر وجود HbA1c بالای ۶/۵٪ تشخیص دیابت بارداری را قطعی می‌کند، ولی در مورد مقادیر کمتر از آن نتایج مطالعات حاکی از آن است که مقادیر کمتر از ۵/۷٪ با خطر کم ولی مقادیر حد واسط با خطر بالاتری از دیابت بارداری در همان زمان یا در طول بارداری همراه بوده است (۱، ۷)، لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین اعتبار  $HbA1c = 5.7-6.4\%$  جهت تشخیص دیابت بارداری (GDM)<sup>۳</sup> زودهنگام قبل از هفته ۲۰ بارداری و

تعیین پیامدهای بارداری در زنان باردار با  $5.7-6.4\% = HbA1c$  طرح‌ریزی شد تا در صورت نتایج مثبت بتوان از تست غربالگری ساده‌تری جهت تشخیص و پیشگیری از عوارض ناخوشایند دیابت بارداری جلوگیری کرد.

## روش کار

این مطالعه هم‌گروهی آینده‌نگر در سال ۹۵-۱۳۹۴ بر روی ۹۵۰ نفر از زنان باردار مراجعه‌کننده به درمانگاه پره‌ناتال مرکز آموزشی و درمانی آرش پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران با کد اخلاق IR.TUMS.REC.1394.510 انجام شد.

حجم نمونه در این مطالعه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و توان ۸۰٪ و با در نظر گرفتن نسبت تشخیص دیابت بارداری با دو روش مورد بررسی ( $p_1 = 0.85$ ,  $p_2 = 0.78$ )، ۹۵۰ نفر برای هر دو گروه در نظر گرفته شد.

افراد به روش نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: تمام زنان باردار تک‌قلو در سنین ۱۸-۳۵ سال با سن بارداری زیر ۲۰ هفته از اولین روز آخرین قاعدگی و دارای حداقل یک ریسک فاکتور برای ابتلاء به دیابت بارداری بود. زنان بارداری که حاملگی چندقلویی، جفت سرراهی و سزارین قبلی، بیماری‌های زمینه‌ای، دیابت قبل از بارداری و یا پیامدهای بد بارداری در بارداری‌های قبلی داشتند، از مطالعه حذف شدند. عوامل خطر دیابت بارداری شامل شاخص توده بدنی بالای ۲۵ قبل از بارداری، سابقه تخمدان پلی‌کیستیک<sup>۴</sup> قبل از بارداری، سابقه فشارخون  $140/90$  و بالاتر، سابقه جنین ماکروزوم بیش از ۴ کیلوگرم و سقط با علت ناشناخته یا سابقه مرگ داخل رحمی و سابقه دیابت بارداری قبلی و نیز سابقه دیابت در بستگان درجه یک در بیماران در پرسشنامه ثبت شد. در همان ابتدا از تمامی بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، پس از توضیحات کامل در مورد مطالعه و هدف از انجام آن و همچنین توضیح در مورد نقش بیماران در این مطالعه و آزمایشاتی که از ایشان به عمل خواهد آمد، رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. در این مطالعه از تمامی نمونه‌های پژوهش نمونه خون گرفته شد و

<sup>1</sup> Oral Glucose Tolerance Test

<sup>2</sup> hemoglobin A1c

<sup>3</sup> Gestational diabetes melituse

<sup>4</sup> Polycystic ovarian syndrome

بارداری تا ۲۸ روز پس از تولد) در بیماران با میزان ۶/۴-  
 $HbA1c = 5/7$  و مادران با  $HbA1c$  کمتر از ۵/۶٪ و  
 مقایسه در این دو گروه بود. به منظور یافتن قدرت  
 تشخیصی  $HbA1c$  در مقایسه با نتیجه تست تحمل  
 گلوکز ۷۵ گرم خوراکی به عنوان استاندارد طلایی در  
 تشخیص دیابت حاملگی، از منحنی راک استفاده است.  
 بر اساس منحنی راک ترسیم شده، بهترین نقطه برش  
 برای هموگلوبین گلیکوزه ۵/۷ انتخاب شد. حساسیت،  
 ویژگی، ارزش اخباری مثبت و منفی  $HbA1c$  در این  
 نقطه برش محاسبه شد. بهترین نقطه برش از بین  
 حداقل مقدار به دست آمده برای فرمول زیر برای همه  
 نقاط منحنی راک به دست آمد: جذر حاصل جمع مجذور  
 ۱ منهای حساسیت و مجذور ۱ منهای ویژگی.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار Stata  
 (نسخه ۱۳) انجام شد. جهت تعیین ارتباط  $HbA1c$  و  
 شاخص توده بدنی بر دیابت بارداری از مدل رگرسیون  
 لوجستیک استفاده شد. متغیر پیامد مورد بررسی در این  
 مطالعه، متغیر کیفی دو حالته (رخ دادن دیابت بارداری  
 یا رخ ندادن آن) بود. ابتدا تمام متغیرها به صورت  
 جداگانه در مدل لوجستیک تک متغیره از نظر معنی داری  
 آماری مورد بررسی قرار گرفتند. جهت بررسی تأثیر هر  
 متغیر در حضور سایر متغیرها (حذف اثر مخدوشگری  
 سایر متغیرها)، متغیرهایی که در آنالیز تک متغیره دارای  
 مقدار  $P$  کمتر از ۰/۲ بودند، در مدل لوجستیک  
 چندمتغیره نیز وارد شدند و مدل نهایی با رویکرد  
 Backward و با کنار گذاشتن یک یک متغیرهایی که  
 در حضور سایر متغیرها اثرشان را از دست می دادند،  
 به دست آمد. سپس میزان Odds Ratio تعدیل یافته  
 گزارش گردید (جدول ۴). میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵  
 معنی دار در نظر گرفته شد.

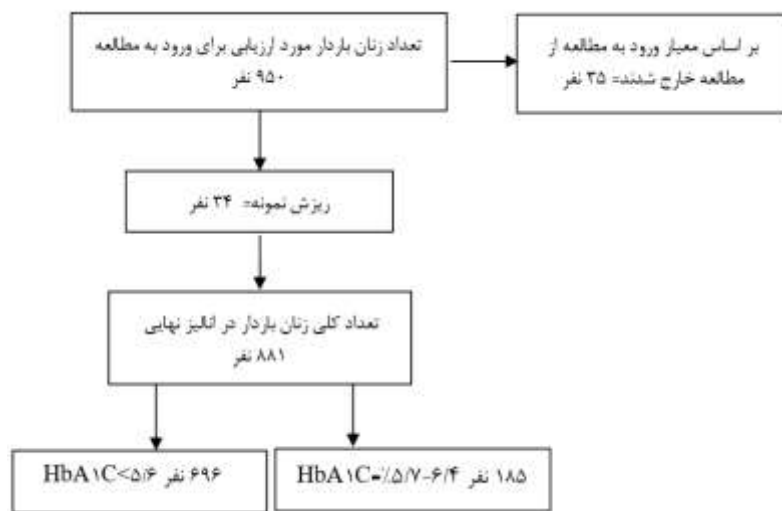
### یافته‌ها

از ۹۵۰ زن باردار مورد مطالعه، ۳۵ نفر (۳/۶٪)  
 $HbA1c$  بیشتر از ۶/۵ داشتند و از مطالعه حذف  
 شدند و ۳۴ نفر (۳/۵٪) پیگیری را دنبال نکردند  
 (نمودار ۱).

میزان  $HbA1c$  بادستگاه Audicome تعیین شد و با  
 توجه به میزان  $HbA1c$  بیماران به ۳ گروه تقسیم  
 می شدند: گروهی که  $HbA1c$  بیشتر از ۶/۵٪ داشتند،  
 به دلیل آنکه در تعریف دیابت قرار می گرفتند، از مطالعه  
 حذف می شدند. در قدم بعدی از تمام بیماران توسط یک  
 فرد واحد (کارشناس آزمایشگاه) تست OGTT ۷۵  
 گرمی (تست استاندارد طلایی تشخیص دیابت بارداری)  
 با دستگاه BT3500 به عمل آمد که با توجه به آن نیز  
 بیماران به دو گروه تقسیم شدند: افراد با تست OGTT  
 ۷۵ گرمی مختل که به عنوان GDM در نظر گرفته  
 شدند و گروه با OGTT نرمال که تست مجدد در  
 هفته‌های ۲۴-۲۸ بارداری از آنان به عمل آمد و اگر تست  
 OGTT مختل بود، به عنوان GDM در نظر گرفته  
 می شدند و اگر تست OGTT مختل نبود، GDM رد  
 می شد. معیارهای اختلال تست GTT بر طبق  
 دستورالعمل سازمان جهانی بهداشت شامل یکی از موارد  
 ذیل است: قند خون ناشتا مساوی و بیشتر از ۹۲  
 میلی گرم در دسی لیتر {۵/۱ میلی مول در لیتر}

قند یک ساعت بعد از بالای گلوکز خوراکی مساوی و  
 بیشتر از ۱۸۰ میلی گرم در دسی لیتر {۱۰ میلی مول در  
 لیتر}  
 قند دو ساعت بعد از گلوکز خوراکی مساوی و بیشتر از  
 ۱۵۳ میلی گرم در دسی لیتر {۸/۵ میلی مول در لیتر}  
 برای تمامی بیماران اعم از GTT مختل و یا نرمال  
 پرسشنامه شامل مشخصات دموگرافیک و ثبت نتایج  
 آزمایشات  $HbA1c$  و OGTT ۷۵ گرمی و نیز  
 پیامدهای بارداری ثبت شد. به همین منظور تمامی  
 بیماران وارد شده به مطالعه تا زمان ختم بارداری در هر  
 سن بارداری پیگیری شدند.

پیامدهای مورد بررسی در این مطالعه شامل: تعیین  
 میزان دیابت بارداری و پیامدهای بارداری شامل سقط  
 (ختم بارداری قبل از ۲۰ هفته)، پره اکلامپسی (فشارخون  
 بیشتر یا مساوی ۱۴۰/۹۰ بعد از هفته ۲۰ بارداری همراه  
 با پروتئینوری)، محدودیت رشد جنین (اندازه گیری دور  
 شکم با سونوگرافی کمتر از ۱۰٪)، ماکروزومی (نوزاد با  
 وزن بیش از ۴ کیلوگرم)، دیستوشی شانه نوزاد، زایمان  
 سزارین و مرگ و میر نوزاد قبل یا حوالی زایمان (مرگ از



نمودار ۱- فلوجارت شرکت کنندگان در طرح

(۷/۹٪) میزان  $HbA1c = 5.7-6.4\%$  داشتند. بروز دیابت بارداری در مادران با  $HbA1c$  بالاتر از ۵/۷٪ بیشتر از  $HbA1c$  کمتر از ۵/۷٪ بود ( $p < 0.001$ ). خصوصیات دموگرافیک و نتایج بارداری بر اساس میزان  $HbA1c$  در جدول ۱ آمده است (جدول ۱).

برای ۳۴۶ نفر (۳۹/۲٪) از زنان مورد مطالعه تا آخر مطالعه تشخیص دیابت بارداری گذاشته شد که ۲۰۳ نفر (۵۸/۷٪)،  $HbA1c$  کمتر از ۵/۶٪ داشتند و ۱۴۳ نفر (۴۱/۳٪) میزان  $HbA1c = 5.7-6.4\%$  داشتند. از ۵۳۵ نفری (۶۰/۸٪) که مبتلا به دیابت بارداری نشدند، ۴۹۳ نفر (۹۲/۱٪)  $HbA1c$  کمتر از ۵/۶٪ داشتند و ۴۲ نفر

جدول ۱- خصوصیات دموگرافیک و نتایج بارداری فعلی زنان مورد مطالعه بر اساس میزان  $HbA1c$

سطح معنی داری	$HbA1c = 5.7-6.4\%$	$HbA1c$ کمتر از ۵/۷	
۰/۱۷	$30.17 \pm 5.97$	$29.56 \pm 5.25$	**سن مادران (میانگین $\pm$ انحراف معیار)
۰/۰۰۱ >	$30.33 \pm 4$	$28.23 \pm 4.06$	**شاخص توده بدنی مادران
۰/۰۰۱ >	$2.45 \pm 1.33$	$1.96 \pm 1.03$	**گراوید
۰/۰۰۱ >	۲۴ (۱۳)	۲۱ (۳)	*ماکروزومی (نوزاد با وزن بالای ۴ کیلوگرم)
۰/۰۲	۹۸ (۵۳)	۴۳۴ (۶۲/۴)	*زایمان سزارین
۰/۷۹	۴ (۲/۲)	۱۳ (۱/۹)	ناهنجاری نوزاد
۰/۰۰۱ >	۲۵ (۱۳/۵)	۴۱ (۵/۹)	پره کلآمپسی
۰/۰۴۱	۴ (۲/۲)	۴۱ (۵/۹)	محدودیت رشد داخل رحمی
۰/۵	۹ (۴/۹)	۴۳ (۶/۲)	*پره ترم لیبر (زایمان قبل از ۳۷ هفته کامل بارداری)

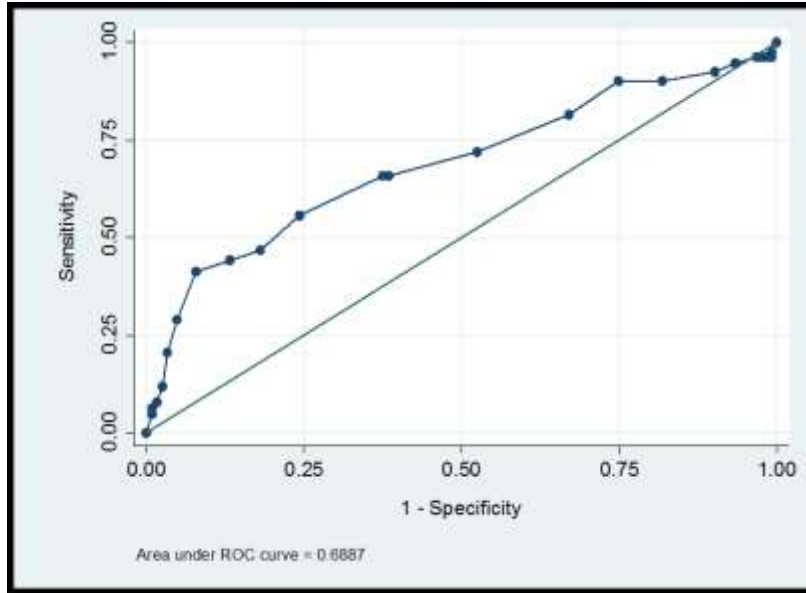
\* آزمون کای اسکوتر، \*\* آزمون تی دانشجویی

مشاهده شد و در این نقطه حساسیت و ویژگی به دست آمده به ترتیب معادل ۴۱/۳۳ و ۹۲/۱۵ و ارزش اخباری مثبت ۷۷٪ و ارزش اخباری منفی ۷۰٪ بود. در این نقطه ۷۲/۱۹٪ بیماران به درستی طبقه بندی شده بودند. همچنین سطح زیر منحنی معادل با ۶۸/۸۷ (حدود اطمینان ۹۵٪، ۶۵/۷۲-۷۱/۹۴) به دست آمد. ارزش اخباری مثبت در این نقطه برش معادل ۵۸/۶۸ و ارزش اخباری منفی معادل ۹۲/۱۴ محاسبه شد (نمودار ۲).

در مطالعه حاضر بروز دیابت بارداری در افراد دارای میزان  $HbA1c = 5.7-6.4\%$  بیشتر از افراد دارای  $HbA1c$  کمتر از ۵/۷٪ بود (جدول ۲). به منظور یافتن قدرت تشخیصی هموگلوبین گلیکوزیله در مقایسه با نتیجه تست تحمل گلوکز ۷۵ گرم خوراکی به عنوان استاندارد طلایی در تشخیص دیابت حاملگی، از منحنی راک استفاده شد (نمودار ۲). بر اساس منحنی راک، در نقطه برش ۵/۷٪ بیشترین طبقه بندی دیابت بارداری

جدول ۲- بروز دیابت بارداری در بارداری فعلی بر اساس میزان HbA1c در افراد مورد مطالعه

متغیر	HbA1c < ۵/۷		HbA1c = ۵/۷-۶/۴	
	تعداد (درصد)	سطح معنی‌داری	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
ابتلاء به دیابت بارداری	۲۰۳ (۲۹/۱)	> ۰/۰۰۱	۱۴۳ (۷۷/۲)	
عدم ابتلاء به دیابت بارداری	۴۹۳ (۷۰/۸۳)		۴۲ (۲۲/۸)	



نمودار ۲- ROC CURVE مقادیر HbA1c

معناداری کمتر بود ( $p=0/02$ ) (جدول ۳). در این مطالعه موردی از مرگ‌ومیر پری‌ناتال و دیستوشی شانه و سقط در حاملگی اخیر در هیچ‌کدام از دو گروه مشاهده نشد. همانطور که در جدول ۴ نشان داده شده است، متغیرهای سن، تعداد سقط قبلی، سابقه دیابت در وابستگان درجه یک و میزان HbA1c رابطه معناداری با وقوع دیابت بارداری داشتند. افراد با HbA1c بیشتر از ۵/۶٪ شانس بسیار بالاتری جهت ابتلاء به دیابت بارداری داشتند (نسبت شانس: ۸/۰۶، حدود اطمینان ۰/۹۵-۵/۲۸) ( $p < 0/001$ ) (جدول ۴).

در این مطالعه در زنان با GTT مختل و ۶/۴- و HbA1c = ۵/۷ و HbA1c کمتر از ۵/۶٪ در میزان پره‌اکلامپسی و پره‌ترم تفاوت آماری معناداری مشاهده نشد. همچنین در این مطالعه در زنان با GTT مختل و HbA1c = ۵/۷-۶/۴ در مقایسه با زنان دارای GTT مختل و HbA1c کمتر از ۵/۶٪ میزان ماکروزومی ( $p=0/016$ ) و سزارین ( $p=0/028$ ) به‌طور معناداری متفاوت بود. و در مقایسه زنان HbA1c کمتر از ۵/۶٪ و زنان با HbA1c = ۵/۷-۶/۴، میزان ماکروزومی به‌طور معناداری در زنان با HbA1c = ۵/۷-۶/۴ بیشتر بود ( $p < 0/001$ )، اما میزان سزارین در این گروه به‌طور

جدول ۳- مقایسه نتایج بارداری در افراد دیابتی با مقادیر HbA1c < ۵/۶ HbA1c ≥ ۵/۶

متغیر	HbA1c < ۵/۶ + GDM		HbA1c ≥ ۵/۶ + GDM	
	تعداد (درصد)	سطح معنی‌داری	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
ماکروزومی (نوزاد با وزن بالای ۴ کیلوگرم)	۹ (۴/۴)	۰/۱۶	۱۶ (۱۱/۲)	۰/۰۱۶
زایمان زودرس (زایمان قبل از ۳۷ هفته بارداری)	۱۳ (۶/۴)	۰/۹۶	۹ (۶/۳)	۰/۹۶
زایمان سزارین	۱۳۴ (۷۰/۹)	۰/۰۲۸	۸۶ (۵۸/۶)	۰/۰۲۸
فشار خون بارداری (پره‌اکلامپسی) (فشارخون $\leq 140/90$ )	۱۷ (۱۱/۹)	۰/۲۸	۱۷ (۸/۴)	۰/۲۸
ناهنجاری مادرزادی	۰	۰/۰۵۹	۳ (۰/۳)	۰/۰۵۹

جدول ۴- نتایج حاصل از مدل رگرسیون لجستیک به منظور بررسی تأثیر متغیرهای موردنظر در پیش‌بینی رخداد دیابت بارداری

متغیر	نسبت شانس تطبیق یافته	حدود اطمینان	سطح معنی‌داری
HbA1c	۸/۰۶	۵/۲۸-۱۲/۳۱	۰/۰۰۱ >
سن	۱/۱۱	۱/۰۸-۱/۱۵	۰/۰۰۱ >
تعداد سقط قلبی	۱/۵۰	۱/۱۸-۱/۸۹	۰/۰۰۱
سابقه دیابت وابستگی در وابستگی درجه یک	۲/۷۷	۱/۹۰-۴/۰۶	۰/۰۰۱ >

## بحث

هدف از این مطالعه تعیین اعتبار  $HbA1c = \geq 5.7-6.4\%$  جهت تشخیص GDM زودهنگام قبل از هفته ۲۰ بارداری و همچنین تعیین پیامدهای بارداری در زنان باردار با  $HbA1c = \geq 5.7-6.4\%$  بود. در این مطالعه در نقطه برش  $5.7\%$ ، بیشترین طبقه‌بندی دیابت بارداری با حساسیت  $41/33\%$  و ویژگی  $92/15\%$  مشاهده شد و در نقطه  $5.7-6.4\%$ ، دو سوم افراد مبتلا به دیابت بارداری شناسایی شدند. بنابراین نتایج، اندازه‌گیری  $HbA1c$  در نیمه اول بارداری حساسیت کافی جهت تشخیص دیابت بارداری نداشت. ارتباط آماری معناداری بین بروز ماکروزومی و میزان  $HbA1c = \geq 5.7-6.4\%$  مشاهده شد ( $p=0.16$ ).

در راستای نتایج مطالعه حاضر، مطالعه فونگ و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد  $HbA1c = \geq 5.7-6.4\%$  با حساسیت  $45\%$  و ویژگی  $84\%$  در نیمه اول بارداری در تشخیص دیابت بارداری همراه است (۱). مطالعه هاگس و همکاران (۲۰۱۴) برای اندازه‌گیری سطح  $HbA1c$  سودمندی کمتری نسبت به تست GTT در تشخیص دیابت بارداری نشان داد (۸) و نیز مطالعه ریو و همکاران (۲۰۱۵) بیان کرد میزان  $HbA1c$  نمی‌تواند جهت تشخیص GDM جایگزین تست OGTT شود (۹). اوشی و همکاران (۲۰۱۲) و برخی مطالعات دیگر نیز نشان دادند  $HbA1c$  از حساسیت بالایی جهت تشخیص دیابت بارداری برخوردار نیست (۸-۱۱). سومیا و همکاران (۲۰۱۵) با مطالعه بر روی ۵۰۰ زن باردار و اندازه‌گیری  $HbA1c$  در هفته ۲۴-۲۸ بارداری نشان دادند  $HbA1c$  جایگزین OGTT نیست، اما در CUT OFF  $5.3\%$  به‌عنوان تست غربالگری، از  $50\%$  انجام آزمایش OGTT جلوگیری می‌کند (۶). همچنین

در این مطالعه در زنان با GTT مختل و  $HbA1c > 5.6\%$  میزان ماکروزومی و سزارین و IUGR در مقایسه با زنان دارای GTT مختل و  $HbA1c < 5.6\%$  بالاتر بود. اینکستر و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه سیستماتیک مروری نشان دادند که در زنان باردار با دیابت نوع ۱ یا ۲ در سه ماهه اول بین  $HbA1c$  و پیامدهای بارداری ارتباط وجود دارد و کنترل ضعیف  $HbA1c$  میزان سقط را به میزان  $3/23\%$ ، میزان مرگ‌ومیر پری‌ناتال را به میزان  $3/03\%$  و میزان ناهنجاری‌های مادرزادی (به‌خصوص ناهنجاری‌های قلبی-عروقی) را به میزان  $3/44\%$  افزایش می‌دهد (۱۲).

همچنین ورسانتورت و همکاران (۲۰۱۳) یک ارتباط مشخص را بین تفاوت سطح  $HbA1c$  سه ماهه اول و دوم و درصد وزن تولد پیدا کردند. در این مطالعه تمام زنان با کاهش در میزان  $HbA1c$  از سه ماهه اول به سه ماهه دوم، وزن نوزاد کمتر از  $90\%$  را داشتند. این مطالعه نتیجه گرفته بود که تغییر در  $HbA1c$  از سه ماهه اول به سه ماهه دوم، درصد وزن هنگام تولد را پیش‌بینی می‌کند (۱۳). در مطالعه حاضر نیز با افزایش  $HbA1c$  از حد  $5.6\%$ ، میزان ماکروزومی بیشتر بود.

همچنین در مطالعه مان و همکاران (۲۰۱۷) که با هدف بررسی نقش  $HbA1c$  در سه ماهه اول در پیش‌بینی پیامدهای نامطلوب بارداری ( $n=1228$ ) انجام شد، در زنان دارای  $HbA1c > 5.9\%$ ، میزان بالاتر ماکروزومی و احتمال بیشتر پره‌اکلامپسی وجود داشت. در این مطالعه تفاوت دیگری در سایر پیامدها مشاهده نشده بود و بعد از حذف فاکتورهای مخدوش‌کننده، مشخص شد که  $HbA1c > 5.9\%$  به‌طور مستقل باعث افزایش ۳ برابری در میزان بروز ماکروزومی می‌شود (۱۴). در مطالعه حاضر میزان  $HbA1c$  بیشتر و کمتر از  $5.6\%$  مقایسه شد و بروز ماکروزومی  $HbA1c = \geq 5.7-6.4\%$  بیشتر بود.

با توجه به انجام این مطالعه در زنان ایرانی پیشنهاد می‌شود جهت تعمیم نتایج به جامعه، مطالعات وسیع‌تر با حجم نمونه بالاتر جهت تعیین نقطه برش HbA1c که بتواند با بیشترین حساسیت و ویژگی تمام مادران دیابت بارداری را شناسایی کند، انجام شود و نیز پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای وسیع در گروه مادران که فاکتور خطر برای ابتلاء به دیابت بارداری ندارند، انجام شود. از آنجا که در این گروه تست تحمل گلوکز در سن حاملگی کمتر از ۲۴ هفته انجام نمی‌شود، نتایج چنین مطالعه‌ای می‌تواند به شناسایی زودرس دیابت بارداری در این مادران کمک کند. همچنین تعیین نقش HbA1c در پیشگیری از عوارض بارداری به صورت کارآزمایی بالینی توصیه می‌شود.

### نتیجه‌گیری

میزان بروز دیابت در افراد با  $HbA1c = 5.7-6.4\%$  به‌طور معناداری بالاتر از افراد با  $HbA1c$  کمتر از  $5.6\%$  است. اندازه‌گیری HbA1c در نیمه اول بارداری ویژگی بالایی دارد، ولی به‌دلیل کمی حساسیت نمی‌تواند جایگزین مناسبی برای OGTT باشد، اما در پیش‌بینی ماکروزومی می‌تواند کمک‌کننده باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات و حمایت‌های بیدریغ معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات بیمارستان آرش و بیماران عزیز که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند کمال تشکر را داریم.

مطالعه اسویتینگ (۲۰۱۷) نشان داد که میزان پایه  $HbA1c > 5.9\%$  با افزایش خطر در تولد نوزاد بزرگ‌تر از سن بارداری و سزارین و اختلالات هیپرتنسیو هم در GDM استاندارد و هم در GDM زود هنگام دارد (۱۵). همان‌طور که عنوان شد، پایه بررسی HbA1c در مطالعه حاضر  $5.6\%$  بود، ولی مشابه مطالعه فوق بروز ماکروزومی در گروه دارای  $HbA1c = 5.7-6.4\%$  بیشتر بود. علت تفاوت در میزان HbA1c به‌عنوان نقطه برش با بیشترین حساسیت و ویژگی در مطالعات مختلف می‌تواند به‌دلیل تفاوت نژادی باشد. نقش نژاد در این مورد کاملاً مشخص نیست، اما تفاوت ژنتیکی یکی از دلایل این موضوع مطرح شده است (۱۶).

همچنین در مطالعه رووان و همکاران (۲۰۱۴) اکثر زنان GDM که با تست OGTT غربالگری شده بودند، HbA1c کمتر یا مساوی  $4.1$  میلی‌مول بر مول داشتند و  $22.1\%$  زنان با HbA1c بیشتر از  $4.0$  میلی‌مول بر مول، تست OGTT نرمال داشتند (۱۷). بنابراین زیرگروهی از زنان باردار وجود خواهند داشت که تست OGTT نرمال دارند، اما میزان HbA1c افزایش یافته دارند که اغلب نیازمند دریافت دارودرمانی هستند و این موضوع بیان‌کننده آن است که HbA1c بیشتر از  $4.0$  میلی‌مول بر مول در بارداری، یک یافته بالینی مرتبط است.

این مطالعه به‌صورت کوهورت آینده‌نگر با معیار جهانی جهت تشخیص دیابت بارداری انجام شد که از نقاط قوت مطالعه است. ریزش نمونه و کم بودن حجم نمونه برای بررسی نتایج بارداری به تفکیک ریسک فاکتورهای دیابت بارداری از نقاط ضعف مطالعه حاضر است.

### منابع

1. Fong A, Serra AE, Gabby L, Wing DA, Berkowitz KM. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(6):641.e1-7.
2. Cunningham FG, Kenneth J, Bloom SL, Spong CY, Dash JS, Hoffman BL, et al. *Williams obstetrics*. 24<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
3. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102(4):857-68.
4. Coetzee A, Mason D, Hall DR, Hoffmann M, Conradie M. Evidence for the utility of antenatal HbA1c to predict early postpartum diabetes after gestational diabetes in South Africa. *Diabetes research and clinical practice* 2018; 143:50-5.
5. Odsæter IH, Åsberg A, Vanky E, Mørkved S, Stafne SN, Salvesen KÅ, et al. Hemoglobin A1c as screening for gestational diabetes mellitus in Nordic Caucasian women. *Diabetol Metab Syndr* 2016; 8:43.

6. Soumya S, Rohilla M, Chopra S, Dutta S, Bhansali A, Parthan G, et al. HbA1c: A Useful Screening Test for Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(12):899-904.
7. Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia* 2014; 57(2):285-94.
8. Hughes RC, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c  $\geq 5.9\%$  (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2014; 37(11):2953-9.
9. Ryu AJ, Moon HJ, Na JO, Kim YJ, Kim SJ, Mo SI, et al. The Usefulness of the Glycosylated Hemoglobin Level for the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus in the Korean Population. *Diabetes Metab J* 2015; 39(6):507-11.
10. O'Shea P, O'Connor C, Owens L, Carmody L, Avalos G, Nestor L, et al. Trimester-specific reference intervals for IFCC standardised haemoglobin A(1c): new criterion to diagnose gestational diabetes mellitus (GDM)? *Ir Med J* 2012; 105(5 Suppl):29-31.
11. Benaiges D, Flores-Le Roux JA, Marcelo I, Mañé L, Rodríguez M, Navarro X, et al. Is first-trimester HbA1c useful in the diagnosis of gestational diabetes? *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Nov;133:85-91.
12. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 diabetes mellitus: systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; 6:30.
13. Versantvoort AR, van Roosmalen J, Radder JK. Course of HbA1c in non-diabetic pregnancy related to birth weight. *Neth J Med* 2013; 71(1):22-5.
14. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodríguez M, Marcelo I, Chillarón JJ, et al. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(2):390-397.
15. Sweeting AN, Ross GP, Hyett J, Molyneaux L, Tan K, Constantino M, et al. Baseline HbA1c to Identify High-Risk Gestational Diabetes: Utility in Early vs Standard Gestational Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(1):150-156.
16. Kwon SS, Kwon JY, Park YW, Kim YH, Lim JB. HbA1c for diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 110(1):38-43.
17. Rowan JA, Budden A, Sadler LC. Women with a nondiagnostic 75 g glucose tolerance test but elevated HbA1c in pregnancy: an additional group of women with gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54(2):177-80.

