

بررسی ارتباط سطح اینترلوکین-۶ و CRP سرم مادر در سه ماهه اول بارداری با وقوع دیابت بارداری

فاضله هزاره^۱، دکتر لیدا مقدم بنائم^۲، دکتر شاداب شاه‌علی^{۳*}

۱. دانشجوی دکترای تخصصی بهداشت باروری، گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. دانشیار گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۳. استادیار گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۰۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۵/۰۵

خلاصه

مقدمه: دیابت، شایع‌ترین عارضه طبی در حاملگی است. شناسایی عامل خطر جدید می‌تواند به تشخیص زودهنگام اختلال کمک نماید. CRP و اینترلوکین-۶ دو مارکر التهابی، می‌توانند برخی از پیامدهای نامطلوب بارداری را پیش‌بینی کنند. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط سطح اینترلوکین-۶ و CRP سرم مادر در سه‌ماهه اول بارداری با وقوع دیابت بارداری انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی توصیفی-تحلیلی در سال ۹۵-۱۳۹۴ بر روی ۵۰۰ زن با سن بارداری کمتر از ۱۴ هفته در آزمایشگاه نیلو تهران انجام شد. سطح سرمی CRP، اینترلوکین-۶ و لیپید و قندخون ناشتا اندازه‌گیری شد. غربالگری دیابت بارداری در ۲۸-۲۴ هفته انجام و نتایج ثبت شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) و آزمون‌های کولموگروف اسمیرنوف، کای‌دو، من‌ویتنی و رگرسیون لجستیک استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: دیابت بارداری در ۷۸ نفر (۱۵/۶٪) مشاهده شد. میانه سطح CRP در گروه دیابتی و غیردیابتی (۴/۸) در مقابل ۵/۲۲ میلی‌گرم در لیتر ($p=0/089$) و اینترلوکین-۶ (۱/۴۵) در مقابل ۱/۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر) متفاوت بود، ولی اختلاف آماری معنی‌داری نداشت ($p=0/574$). پس از تعدیل متغیرهای مخدوش‌گر در مدل رگرسیون لجستیک، سطوح سرمی CRP (OR=۱/۰۷، CI=۰/۹۶-۱/۰۷، $p=0/95$)، اینترلوکین-۶ (OR=۱/۰۱، CI=۰/۸۹-۱/۴۶، $p=0/95$)، ارتباط معناداری با دیابت بارداری نداشت ($p=0/88$).

نتیجه‌گیری: سطح CRP و اینترلوکین-۶ ارتباط معنی‌داری با دیابت بارداری ندارند.

کلمات کلیدی: اینترلوکین-۶، بارداری، دیابت بارداری، CRP

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر شاداب شاه‌علی؛ دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۳۸۱۱؛ پست الکترونیک: shadab.shahali@modares.ac.ir

مقدمه

دیابت، شایع‌ترین عارضه طبی در حاملگی است. دیابت حاملگی (GDM)^۱ به شدت‌های مختلف عدم تحمل کربوهیدرات که اولین بار در دوران حاملگی شروع شده و یا تشخیص داده می‌شود، اطلاق می‌گردد. شیوع دیابت حاملگی، بسته به جمعیت و معیارهای تشخیصی از ۱۴-۱٪ متفاوت است (۱). فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF)^۲ در سال ۲۰۱۵، بیان کرد که یک مورد از هر ۷ تولد تحت تأثیر دیابت حاملگی قرار می‌گیرد. با وجود کاهش تعداد تولدهای زنده همراه با افزایش سطح گلوکز خون، نتایج نامطلوب قبل از تولد در ۱/۸۵٪ موارد هنوز هم به علت دیابت حاملگی اتفاق می‌افتد. شیوع دیابت بارداری در ایران بر اساس مطالعه مرور نظام‌مند سایه‌میری و همکاران (۲۰۱۳) انجام گرفت، ۴/۹٪ بیان شد (۲، ۳). دیابت حاملگی مسئول گروه بزرگی از عوارض قبل از تولد و دوره نوزادی از جمله جنین درشت (LGA)^۳، صدمات زایمانی، پارگی پیش از موعد پرده‌های جنینی (PROM)^۴، عفونت پرده‌های جنینی^۵، کاهش قندخون نوزادی، زایمان پیش از موعد، سندرم دیسترس تنفسی، افزایش بیلی‌روبین دوران نوزادی، چاقی و دیابت در آینده و نیز عوارض مادری از قبیل افزایش شیوع فشارخون بالا و زایمان سزارین می‌باشد. زنانی که به دیابت بارداری مبتلا می‌شوند، ۴۰-۶۰٪ شانس ابتلاء به دیابت شیرین در طی ۱۰-۵ سال بعد از حاملگی دارند. کودکان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت حاملگی با احتمال بیشتری در معرض خطر ابتلاء به اختلال تحمل گلوکز در آینده می‌باشند. این اختلال در اثر حاملگی القاء می‌شود و عامل احتمالی آن تشدید تغییرات فیزیولوژیک در متابولیسم گلوکز است. دیابت حاملگی در واقع همان دیابت نوع دو است که در دوران حاملگی آشکار یا شناسایی می‌شود. این بیماری با شیوع چاقی در زنان و با بالا رفتن سن تولیدمثل افزایش می‌یابد (۱، ۴، ۵). این فرضیه وجود دارد که ممکن است

یک التهاب تحت بالینی در ایجاد دیابت بارداری نقش داشته باشد (۶). پایه مولکولی ارتباط بین عفونت (التهاب) و دیابت به واکنش سیتوکین‌هایی از قبیل اینترلوکین-۶ و $TNF-\alpha$ مربوط می‌باشد. سیتوکین‌ها، روی کبد اثر گذاشته و باعث افزایش $VLDL^7$ و کاهش HDL^8 شده و رها شدن پروتئین‌های فاز حاد مانند فیبرینوژن و CRP^9 را تحریک می‌کند. این فاکتورهای التهابی به‌عنوان آنتاگونیست‌های انسولین، باعث افزایش مقاومت به انسولین و همچنین تحریک پاسخ التهابی فاز حاد می‌شود (۷، ۸).

CRP پروتئینی سنتز شونده در کبد می‌باشد که در مواردی مانند التهاب و روماتیسم افزایش می‌یابد (۹). در انسان سطح CRP بعد از التهاب حاد به‌طور سریع و مشخص هزار برابر زیاد می‌شود (۱۰). اینترلوکین-۶ گلیکوپروتئینی است که منبع اصلی آن، سلول‌های سیستم ایمنی، سلول‌های اندوتلیال عروقی و سلول‌های چربی بوده و غلظت سرمی آن با اندازه‌های چاقی، از قبیل شاخص توده بدنی، نسبت دور کمر به لگن و درصد چربی بدن، همبستگی بالایی دارد (۱۱، ۱۲). غلظت عمومی اینترلوکین-۶ در افراد چاق و بیماران دیابتی نوع ۲ افزایش می‌یابد (۱۳). مطالعات در زمینه ارتباط سطح اینترلوکین-۶ و CRP در سه‌ماهه اول بارداری و دیابت بارداری محدود بوده و نتایج متناقضی را نشان داده است. کریمان و همکاران (۲۰۱۳)، لی و همکار (۲۰۰۷)، یو و همکاران (۲۰۰۷)، کازمیچی و همکاران (۲۰۰۹)، هاسیکو و همکاران (۲۰۱۶)، باسیک و همکاران (۲۰۱۶) وجود ارتباط معنادار بین سطح سرمی CRP و اینترلوکین-۶ با دیابت بارداری را گزارش کردند (۶، ۱۷-۱۴). درحالی‌که مطالعات دانا و همکاران (۲۰۰۶)، لاین و همکاران (۲۰۰۸)، گووکلانین سیلوا و همکاران (۲۰۱۲) و برجرن و همکاران (۲۰۱۵) وجود ارتباط معنادار بین سطح سرمی CRP و اینترلوکین-۶ با دیابت بارداری را تأیید نکردند (۲۱-۱۸). با توجه به محدودیت مطالعات و تناقضات موجود، تأثیر دیابت بارداری بر

¹ Gestational Diabetes Mellitus

² International Diabetes Federation

³ Large for gestational age

⁴ Premature rupture of membranes

⁵ Chorioamnionitis

⁶ Tumor necrosis factor alpha

⁷ Very-low-density lipoprotein

⁸ High-density lipoprotein

⁹ c-reactive protein

سلامت مادران و نوزادان و شناخت بیشتر مکانیسم‌های اولیه دیابت بارداری، مطالعه حاضر با هدف تعیین ارتباط سطح اینترلوکین-۶ و CRP سرم مادر در سه‌ماهه اول بارداری با وقوع دیابت بارداری در زنان باردار مراجعه‌کننده به آزمایشگاه نیلو تهران انجام شد.

روش کار

این مطالعه مقطعی و توصیفی-تحلیلی در سال ۹۵-۱۳۹۴ بر روی ۵۰۰ زن باردار در آزمایشگاه نیلو تهران (مرکز تخصصی تست‌های سلامت جنین و غربالگری نوزادان) انجام شد. معیارهای ورود در مطالعه شامل: سن بارداری زیر ۱۴ هفته، تابعیت ایرانی، سکونت در تهران، داشتن حداقل سواد خواندن و نوشتن، عدم ابتلاء به دیابت نوع ۱ یا ۲، عدم وجود بیماری‌های مزمن و سیستمیک، عدم وجود مشکلات گفتاری-شنیداری یا ذهنی مادر، عدم سابقه مصرف الکل، مواد مخدر یا محرک، عدم مصرف داروهای روان‌پزشکی، داشتن رژیم غذایی عادی و حاملگی تک‌قلوبی و معیارهای خروج از مطالعه شامل: ختم بارداری به هر علتی قبل از هفته ۲۴ بارداری، مواجهه با استرس حاد و شدید در طول مطالعه (مرگ عزیزان، مشکلات مالی شدید، شکست تحصیلی، طلاق، حوادث غیرمترقبه و...) و مصرف مداوم هر نوع دارویی به‌جز مکمل‌های دوران بارداری بود.

حجم نمونه با استفاده از فرمول حجم نمونه و با توجه به شیوع ۴/۹٪ دیابت بارداری و با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵٪، توان آزمون ۸۰٪ و ۱۰٪ ریزش حجم نمونه، ۵۰۰ نفر تعیین شد. نمونه‌گیری به‌روش آسان و در دسترس انجام گرفت (۳). برای تمام مادران باردار واجد شرایط اهداف مطالعه توضیح داده شد و تمامی شرکت‌کنندگان پس از اخذ رضایت آگاهانه و امضای آن و با اطمینان از محرمانه بودن اطلاعات و داشتن تمامی معیارهای ورود به مطالعه در این پژوهش، تا زمان تکمیل حجم نمونه وارد مطالعه شدند. پرسش‌نامه‌های دموگرافیک و تاریخچه طبی و مامایی مادر باردار توسط پژوهشگر از طریق مصاحبه حضوری تکمیل و نتایج حاصله از آزمایشات بررسی گردید. به‌محض ورود به مطالعه، نمونه خون وریدی برای آزمایشات سه ماه اول بارداری برای تمام مادران باردار گرفته شد و از همان

نمونه خون برای تعیین سطح CRP، اینترلوکین-۶، هم‌چنین لیپید و قندخون ناشتا استفاده شد. آزمایش تمام مادران باردار در یک آزمایشگاه واحد انجام شد تا اطمینان بیشتری از یکسان بودن نحوه انجام آزمایشات و کیت‌های مورد استفاده وجود داشته باشد. اندازه‌گیری کمی CRP و اینترلوکین-۶ با دستگاه اتوآنالایزر Cobas Integra 400 برند ROCHE کشور آلمان انجام شد. جهت کالیبراسیون از Cfas protein استفاده گردید. شرکت‌کنندگان تا زمان انجام تست تشخیصی دیابت بارداری پیگیری و در فرمی جداگانه نتایج آزمایشات دیابت بارداری ثبت می‌شد. در هفته ۲۴-۲۸ بارداری، غربالگری دیابت بارداری به دو صورت تک‌مرحله‌ای یا دومرحله‌ای انجام شد. در روش تک‌مرحله‌ای، تست^۱ OGTT که با ۷۵ گرم گلوکز خوراکی انجام می‌شد، cut off تعیین‌شده به این صورت بود: قند خون ناشتا بیشتر یا مساوی ۹۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، قند خون یک ساعته بیشتر یا مساوی ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و قند خون ۲ ساعته بیشتر یا مساوی ۱۵۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (در صورتی که حداقل ۱ معیار از ۳ معیار ذکر شده مشاهده می‌شد، نتیجه تست مثبت اعلام می‌شد و فرد مورد نظر مبتلا به GDM در نظر گرفته می‌شد. در روش دو مرحله‌ای ابتدا از GCT^۲ استفاده شد که میزان طبیعی آن زیر ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشد. افرادی که میزان GCT آنها مختل بود، در مرحله بعد تحت آزمایش تشخیصی تحمل گلوکز GTT با ۱۰۰ گرم گلوکز خوراکی قرار گرفتند. cut off تعیین‌شده برای این تست به‌صورت زیر بود: قند خون ناشتا بیشتر یا مساوی ۹۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، قند خون یک ساعته بیشتر یا مساوی ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، قند خون ۲ ساعته بیشتر یا مساوی ۱۵۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، قند خون ۳ ساعته کمتر از ۱۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر. در صورتی که حداقل ۲ معیار از این ۴ معیار موجود بود، نتیجه تست مثبت اعلام می‌شد و فرد مورد نظر مبتلا به GDM در نظر گرفته می‌شد (۲۲). افرادی که دارای معیارهای خروج از

¹ Oral Glucose Tolerance Test

² Glucose Challenge Test

یافته‌ها

در این مطالعه، ۵۰۰ زن باردار که برای آزمایشات معمول بارداری به آزمایشگاه محیط پژوهش مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. از آنجایی که اغلب متغیرهای دموگرافیک و باروری مورد مطالعه، دارای توزیع غیرنرمال بودند، از شاخص میانه \pm دامنه بین چارکی (IQR) برای نشان دادن توزیع متغیرها استفاده شد. مشخصات دموگرافیک و باروری مادران مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است.

مطالعه بودند، از مطالعه کنار گذاشته شده و تنها اطلاعات افراد باقی‌مانده در آنالیز نهایی وارد شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۱) انجام شد. جهت بررسی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. برای بررسی همبستگی بین سطح CRP و اینترلوکین-۶ از آزمون کای دو، برای مقایسه میانه در دو گروه مستقل (با و بدون دیابت حاملگی) از آزمون من‌ویتنی و برای ارزیابی نهایی متغیرهای مؤثر بر دیابت بارداری همراه با سطح CRP و اینترلوکین-۶ از مدل رگرسیون لجستیک استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و باروری مادران تحت مطالعه

متغیر	میانه	IQR	حداقل	حداکثر
سن مادر (سال)	۳۰	۶	۱۸	۴۸
سن ازدواج (سال)	۲۳	۶	۱۳	۴۲
سن اولین زایمان (سال)	۲۷	۶	۱۴	۴۸
تعداد حاملگی	۲	۱	۱	۶
تعداد زایمان	۰	۱	۰	۴
تعداد سقط	۰	۰	۰	۴
فشارخون سیستول (میلی‌متر جیوه)	۱۱	۲۰	۸۰	۱۴۰
فشارخون دیاستول (میلی‌متر جیوه)	۸۰	۱۰	۶۰	۹۰
شاخص توده بدنی قبل از بارداری (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۴/۴	۵/۲۷	۱۵/۲۳	۴۶/۶۷
شاخص توده بدنی سه‌ماهه اول (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۵/۱	۵/۴	۱۶/۷۳	۴۸
سن حاملگی بر اساس LMP (هفته)	۱۲	۱	۱۰	۱۴
سن حاملگی بر اساس سونوگرافی سه‌ماهه اول (هفته)	۱۲	۱	۱۱	۱۴

بروز دیابت بارداری در این مطالعه ۱۵/۶٪ بود. مقایسه سطوح CRP و اینترلوکین-۶ در مادران مبتلا به دیابت بارداری و غیرمبتلا و در کل جمعیت تحت مطالعه در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲- سطوح CRP و اینترلوکین-۶ در مادران باردار تحت مطالعه به تفکیک وقوع دیابت بارداری

وضعیت دیابت بارداری	متغیر مورد اندازه‌گیری	میانه	IQR	حداقل	حداکثر
بارداری غیر دیابتی (۴۲۲ نفر)	CRP (میلی‌گرم بر لیتر)	۴	۵/۲۲	۰/۱	۳۶/۵
	IL-6 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۱/۵	۰/۸	۰/۱	۱۹
دیابت بارداری (۷۸ نفر)	CRP (میلی‌گرم بر لیتر)	۴/۸	۴/۸۲	۰/۶	۳۳/۹
	IL-6 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۱/۴۵	۱	۰/۴	۱۰/۲
کل (n=۵۰۰)	CRP (میلی‌گرم بر لیتر)	۴/۲	۵/۲	۰/۱	۳۶/۵
	IL-6 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	۱/۵	۰/۵	۰/۱	۱۹

در دو گروه مادران غیرمبتلا و مبتلا به دیابت بارداری بین سطح سرمی CRP ($p=0/089$)، اینترلوکین-۶ ($p=0/574$) و همچنین تعداد زایمان‌ها ($p=0/32$)، شاخص توده بدنی قبل از بارداری ($p=0/08$) و سه ماهه

جدول ۳- نتایج حاصل از بررسی ارتباط برخی عوامل خطر دیابت بارداری همراه با سطوح CRP و اینترلوکین-۶ با وقوع دیابت بارداری ($n=500$)

سطح معنی‌داری*	مادران مبتلا به دیابت بارداری (۷۸ نفر)		مادران غیر مبتلا به دیابت بارداری (۴۲۲ نفر)		گروه	متغیرها
	IQR	میانه	IQR	میانه		
۰/۰۳	۶	۳۲	۶	۳۰	سن مادر (سال)	
۰/۳۲	۱	۲	۱	۲	تعداد زایمان‌ها	
۰/۰۸	۴/۶	۲۴/۶	۳/۵	۲۴/۵	شاخص توده بدنی قبل از بارداری (کیلوگرم بر مترمربع)	
۰/۲۱	۴/۸	۲۵/۵	۱/۴۸	۲۵/۴۸	شاخص توده بدنی سه‌ماهه اول (کیلوگرم بر مترمربع)	
۰/۰۸۹	۴/۵	۴/۸	۴	۵/۲۲	سطح CRP سه‌ماهه اول بارداری (میلی‌گرم بر لیتر)	
۰/۵۷۴	۰/۵	۱/۴۵	۰/۷	۱/۵	سطح اینترلوکین-۶ سه‌ماهه اول بارداری (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	

*آزمون یو من‌ویتنی

با توجه به مطالعات قبلی، سطح CRP کمتر یا مساوی ۵ میلی‌گرم بر لیتر به‌عنوان سطح طبیعی CRP در بارداری و CRP بیشتر از ۵ میلی‌گرم بر لیتر، سطح بالا و غیرطبیعی در بارداری، همچنین سطح IL-6 کمتر یا مساوی ۵/۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر به‌عنوان سطح طبیعی

اینترلوکین-۶ و IL-6 بیشتر از ۵/۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر سطح غیرطبیعی در بارداری در نظر گرفته شد (۶۳، ۶۴)، اما بین سطح بالای CRP ($p=0/30$) و اینترلوکین-۶ ($p=0/40$) با وقوع دیابت بارداری، ارتباط آماری معناداری مشاهده نشد (جدول ۴).

جدول ۴- ارتباط بین سطح CRP و اینترلوکین-۶ سرم مادر در سه‌ماهه اول با وقوع دیابت بارداری در مادران تحت مطالعه در

آزمون کای دو

سطح معنی‌داری*	مادران مبتلا به دیابت بارداری (۷۸ نفر)		مادران غیرمبتلا به دیابت بارداری (۴۲۲ نفر)		گروه‌ها	متغیر
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
۰/۳۰	۴۸ (۶۱/۵)	۲۸۱ (۶۶/۵)	≤۵	سطح CRP (میلی‌گرم بر لیتر)		
	۳۰ (۳۸/۴۶)	۱۴۱ (۳۳/۴۱)	>۵			
۰/۴۰	۷۳ (۹۳/۶)	۴۰۴ (۹۷/۷۳)	≤۵/۸	سطح IL-6 (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)		
	۵ (۶/۴)	۱۸ (۴/۲۶)	>۵/۸			

*آزمون کای دو

دیابت بارداری ارتباط آماری معنی‌داری نداشت. از میان متغیرهای تعدیلی، تنها سابقه دیابت حاملگی (۲۴/۲۲- $OR=6/77$ ، $CI=1/92$ ، $OR=6/77$ ، $CI=1/92$) و شاخص توده بدنی سه‌ماهه اول بارداری (۱/۵۴- $OR=1/24$ ، $CI=1/08$ ، $OR=1/24$) با وقوع دیابت بارداری ارتباط معنی‌داری داشتند و وجود سابقه دیابت بارداری ۶/۷۷ برابر و شاخص توده بدنی سه‌ماهه اول بارداری به ازای هر یک واحد افزایش، ۱/۲۴ برابر وقوع دیابت بارداری را افزایش می‌داد (جدول ۵).

برخی عواملی که به‌صورت بالقوه ممکن است بر وقوع دیابت بارداری مؤثر باشند شامل: سن مادر، مرتبه حاملگی، سابقه دیابت بارداری، شاخص توده بدنی قبل از بارداری و سه‌ماهه اول بارداری همراه با سطوح CRP و اینترلوکین-۶ در سه‌ماهه اول بارداری وارد مدل رگرسیون لجستیک شدند. پس از تعدیل متغیرهای مخدوش‌گر، سطوح CRP ($OR=1/07$ ، $CI=0/96$ ، $OR=1/01$ ، $CI=0/89$ ، $OR=1/01$) و اینترلوکین-۶ ($OR=1/46$ ، $CI=0/89$ ، $OR=1/01$) سرم مادر در سه‌ماهه اول بارداری با وقوع

جدول ۵- نتایج حاصل از ارزیابی برخی از متغیرهای مؤثر بر دیابت بارداری همراه با سطوح CRP و اینترلوکین-۶ با استفاده از مدل رگرسیون لوجستیک باینری (دو دویی)

عوامل مؤثر	نسبت شانس (OR)	فاصله اطمینان (۰/۹۵)	سطح معنی داری
سن مادر (سال)	۱/۰۴	۰/۹۸-۱/۱	۰/۱۸
سطح تحصیلات	۰/۹۹	۰/۷۷-۱/۳۱	۰/۹۴
وضعیت شغلی	۱/۱۱	۰/۷۴-۱/۵۶	۰/۵۶
تعداد حاملگی	۰/۸۴	۰/۶۲-۱/۵۵	۰/۲۹
سابقه دیابت حاملگی	۶/۷۷	۱/۹۲-۲۴/۲۲	۰/۰۰۳
مصرف مکمل اسیدفولیک	۰/۷۵	۰/۲۳-۲/۴۷	۰/۶۴
مصرف مکمل آهن	۰/۹۶	۰/۴۱-۲/۳۴	۰/۹۳
مصرف مکمل کلسیم	۰/۶۲	۰/۲-۱/۸۷	۰/۴
مصرف مکمل مولتی ویتامین	۰/۸۹	۰/۴۴-۱/۷۹	۰/۷۴
شاخص توده بدنی قبل از بارداری (کیلوگرم بر مترمربع)	۰/۸۲	۰/۶۶-۱/۰۳	۰/۰۹
شاخص توده بدنی سه ماهه اول (کیلوگرم بر مترمربع)	۱/۲۴	۱/۰۰۸-۱/۵۴	۰/۰۴
سطح CRP (میلی گرم بر لیتر) سه ماهه اول بارداری	۱/۰۱	۰/۹۶-۱/۰۷	۰/۵۰
سطح اینترلوکین-۶ (پیکوگرم بر میلی لیتر) سه ماهه اول بارداری	۱/۰۱	۰/۸۹-۱/۴۶	۰/۸۸

بحث

این مطالعه به صورت مقطعی توصیفی-تحلیلی، به منظور بررسی ارتباط سطح اینترلوکین-۶ و CRP سرم مادر در سه ماهه اول بارداری با وقوع دیابت بارداری انجام شد تا مشخص شود آیا می توان از مارکر اینترلوکین-۶ و CRP به عنوان یک عامل پیش بینی کننده دیابت بارداری استفاده کرد یا خیر؟

در مطالعه حاضر بر اساس نتایج آزمون یومن ویتنی و کای دو، سطوح اینترلوکین-۶ بین دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و گروه زنان باردار سالم اختلاف آماری معنی داری نداشت. همچنین در مدل رگرسیون لوجستیک، رابطه بین سطح اینترلوکین-۶ و وقوع دیابت بارداری با تعدیل سایر عوامل مؤثر، تأیید نشد.

در این مطالعه، علی رغم همبستگی مستقیم و معنی دار موجود بین سطوح قندخون ناشتا با سطوح اینترلوکین-۶ سرمی مادر در سه ماهه اول بارداری، ارتباط آماری معنی داری بین سطوح این سیتوکین التهابی در ابتدای بارداری با وقوع دیابت بارداری در سه ماه دوم مشاهده نشد.

در مطالعه لاین و همکاران (۲۰۰۸) میانگین غلظت IL-6 در زنان با ابتلاء بعدی به GDM و گروه شاهد متفاوت نبود (۲۰). همچنین لویز و همکاران (۲۰۱۲) و نیز گووکلانین سیلوا و همکاران (۲۰۱۲) به نتایج مشابهی

دست یافتند (۲۱، ۲۲). اگرچه در مطالعه سیدیکو و همکاران (۲۰۱۸) ارتباط میان دیابت بارداری و سطوح بالای IL-6 مشاهده شد. به نظر می رسد حجم کم نمونه (۱۰۳ نفر) و نوع مطالعه (مورد-شاهدی) علت تفاوت در نتایج این مطالعه با مطالعه حاضر باشد (۲۳). به نظر می رسد ارتباط بین سطح IL-6 و چاقی به ارتباط مستقیم بین مقاومت به انسولین و سطح پلاسمایی IL-6 برگردد (۲۴). سطح IL-6 در بیماران با دیابت نوع ۲ بالا می رود و همچنین، افزایش میزان آن در GDM در مطالعات قبلی نشان داده شده است (۲۵، ۲۶). باین حال، در مطالعه حاضر، این یافته تأیید نشد. همچنین، میانه سطح اینترلوکین-۶ در دو گروه مادران باردار سالم و مادران باردار مبتلا به دیابت بارداری در محدوده نرمال (زیر ۵/۸ پیکوگرم بر میلی لیتر) بود که این موضوع بر رابطه بین سطح اینترلوکین-۶ و وقوع دیابت بارداری تأثیر خواهد گذاشت.

برخلاف نتایج این پژوهش و مطالعات ذکر شده، آنگبو و همکاران (۲۰۰۶) افزایش قابل توجه غلظت IL-6 را در مادران با سابقه دیابت حاملگی در مقایسه با گروه شاهد نشان دادند (۲۶). علاوه بر این در مطالعه یو و همکاران (۲۰۰۷)، کازمیچی و همکاران (۲۰۰۹) و موریت و همکاران (۲۰۱۱) به نتایج مشابهی دست یافتند (۱۶، ۲۷، ۲۸). در مطالعه هاسیاکس و همکاران (۲۰۱۶) وزن

مادر با IL-6 مرتبط بود و سطح IL-6 در گروه GDM بیشتر از گروه شاهد بود (۱۷).

در مطالعه حاضر بر اساس نتایج آزمون یومن ویتنی و کای دو، سطوح CRP بین دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و گروه زنان باردار غیرمبتلا به دیابت بارداری، اختلاف آماری معنی داری نداشت. پس از تعدیل متغیرهای مخدوش گر در آنالیز رگرسیون لجستیک، سطوح CRP سرم مادر در سه ماهه اول بارداری با وقوع دیابت بارداری اختلاف آماری معنی داری نداشت.

در این مطالعه، علی رغم همبستگی مستقیم و معنی دار موجود بین سطوح قندخون ناشتا با سطوح CRP سرمی مادر در سه ماهه اول بارداری، ارتباط آماری معنی داری بین سطوح این مارکر التهابی در ابتدای بارداری با وقوع دیابت بارداری در سه ماه دوم مشاهده نشد.

کیان پور و همکاران (۲۰۱۹) و ناصر و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعاتی طولی، ارتباطی میان سطوح CRP و دیابت بارداری نیافتند (۲۹، ۳۰). سیدیکو و همکاران (۲۰۱۸) نیز در مطالعه‌ای که به صورت مورد شاهدهی انجام دادند، ارتباطی بین سطوح سرمی CRP و GDM مشاهده نکردند (۲۳). در مطالعه لیپولد و همکاران (۲۰۰۵) رابطه مستقل قابل توجهی بین دیابت بارداری و غلظت CRP مادران در زمان انجام آزمون OGTT (در هفته ۲۴ و ۲۸ بارداری) مشاهده نشد (۳۱). هم‌چنین در مطالعه برجرن و همکاران (۲۰۱۵)، رابطه اختلال تحمل گلوکز با سطح CRP بعد از تعدیل سایر عوامل مؤثر از جمله شاخص توده بدنی معنی دار نبود (۱۹). در مطالعه رتناکاران و همکاران (۲۰۰۳)، علی‌رغم وجود ارتباط معنی دار بین میزان سرمی CRP و مقاومت به انسولین، ارتباط مستقلی بین این فاکتور التهابی و خطر ابتلاء به دیابت حاملگی وجود نداشت. در مطالعه آنها میزان سرمی CRP به‌طور معنی داری با چاقی قبل از حاملگی مرتبط بود که می‌تواند بیانگر این باشد که بافت چربی به‌عنوان یک عامل مستقل باعث آزاد شدن مدیا تورهای می‌شود که باعث تحریک پاسخ التهابی سیستمیک تحت بالینی و به‌دنبال آن افزایش میزان سرمی فاکتورهای التهابی از قبیل CRP می‌شود و در نتیجه باعث توالی

اختلال متابولیکی شامل مقاومت به انسولین و اختلال توزیع گلوکز می‌شود (۳۲).

به‌طور فیزیولوژیک، در سه‌ماهه دوم و سوم بارداری، یک الگوی مقاومت به انسولین در بدن به‌وجود می‌آید (۱). مقاومت به انسولین با اختلال عملکرد اندوتلیال و فرآیندهای التهابی مانند افزایش تولید سیتوکین‌ها از بافت چربی در ارتباط است (۳۳).

CRP، یک نشانگر حساس التهاب است که به‌طور مستقل با حساسیت به انسولین و افزایش اختلالات متابولیک در ارتباط است و مقدار این نشانگر در درجه اول به چاقی بستگی دارد. غلظت CRP در زنان با قند طبیعی در زمان انجام آزمون تشخیصی دیابت بارداری (۲۴-۲۸ هفته) تغییر نمی‌کند و این مسئله به‌وسیله مطالعات قبلی حمایت می‌شود (۳۲، ۳۴). در این مطالعه، سطح CRP سرم مادر در سه‌ماهه اول با وقوع دیابت بارداری در زمان آزمون تحمل گلوکز خوراکی یعنی در اواخر سه‌ماهه دوم یا اوایل سه‌ماهه سوم ارتباطی نداشت که می‌تواند به‌علت این باشد که میانه سطح CRP، در هر دو گروه (مادران غیردیابتی و مادران مبتلا به دیابت بارداری) زیر ۵ میلی‌گرم بر لیتر بود که جزء سطوح نرمال CRP محسوب می‌شوند.

در مطالعه کریمان و همکاران (۲۰۱۳) دیابت حاملگی با میزان سرمی CRP به‌روش کیفی و روش کمی بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت آماری معناداری را نشان داد (۱۴). علاوه بر این، ولف و همکاران (۲۰۰۳)، ازگو و همکاران (۲۰۱۵) و باسیک و همکاران (۲۰۱۶) به نتایج مشابهی دست یافتند که می‌توان گفت افزایش میزان سرمی CRP از طریق تأثیر مقاومت به انسولین می‌تواند منجر به ابتلاء به دیابت بارداری شود (۷، ۱۵، ۳۵). در مطالعه اعلم‌الهدی و همکاران (۲۰۲۰) در سطوح بالای CRP در سه ماهه اول، افزایش سه برابری در وقوع دیابت بارداری مشاهده شد (۳۶). این مطالعه از نظر تعداد نمونه کمتر از مطالعه حاضر بود (۱۲۰ نفر) و زمان اندازه‌گیری سطح سرمی CRP در هفته ۱۰ بارداری و مطالعه به‌صورت گذشته‌نگر بود. فرقالی و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه‌ای که به‌صورت کوهورت گذشته‌نگر انجام دادند، ارتباط معناداری را بین سطوح CRP و

دیابت بارداری پیدا کردند. در این مطالعه تنها ۲۷ زن باردار با تشخیص GDM مشارکت داشتند (۳۷). عوامل بسیاری در تفاوت نتایج مطالعه حاضر با سایر مطالعات قبلی دخیل است. از جمله این موضوع که در مطالعه حاضر زنان جوان و سالم شرکت داشتند که در هر دو گروه مادران مبتلا به دیابت بارداری و مادران طبیعی سطوح CRP و اینترلوکین-۶ در حد طبیعی قرار داشتند و در آنها عوارض التهاب بالا مانند بیماری‌های عروق کرونر حداقل است. همچنین عوامل هورمونی و متابولیک خاص بارداری، ممکن است بر ارتباط بین التهاب و ایجاد دیابت بارداری تأثیر بگذارد.

از جمله نقاط قوت مطالعه حاضر، انجام مطالعه در یک مرکز آزمایشگاهی معتبر بود. از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به اندازه‌گیری سطح CRP در یک مقطع زمانی در بارداری اشاره نمود؛ اگرچه در بارداری طبیعی انتظار ایجاد تغییرات و افزایش غلظت CRP وجود دارد، لذا انجام مطالعات بیشتری در زمینه بررسی ارتباط تغییرات غلظت CRP و اینترلوکین-۶ سرم مادر در سه‌ماهه اول با وقوع دیابت بارداری ضروری به‌نظر می‌رسد.

محدودیت دیگر مطالعه حاضر، مقطعی بودن آن بود، لذا برای توضیح مکانیسم افزایش سطح CRP در پاتوژنز دیابت بارداری، انجام مطالعات طولی توصیه می‌گردد.

از نظر ملاحظات اخلاقی، این مطالعه در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه تربیت مدرس با کد IR:TMU.REC.1394.151 در تاریخ ۱۳۹۴/۸/۱۸ به تصویب رسید و افراد شرکت‌کننده در مطالعه قبل از انجام هرگونه نمونه‌گیری، فرم‌های رضایت‌نامه آگاهانه مربوطه را مطالعه، تأیید و امضا نمودند. به مشارکت کنندگان در پژوهش در رابطه با نوع مطالعه، هدف مطالعه و شیوه انجام آن توضیحات کافی داده شد و به آنها توضیح داده شد که هر زمان تمایل داشتند،

می‌توانند از مطالعه خارج شوند و این خروج از مطالعه بر روی خدمات دریافتی به ایشان بی‌تأثیر خواهد بود.

نتیجه‌گیری

از سطوح سرمی CRP و اینترلوکین-۶ مادر در سه‌ماهه اول بارداری به‌عنوان دو نشانگر التهابی پیش‌بینی‌کننده دیابت بارداری نمی‌توان استفاده کرد. سطوح CRP و اینترلوکین-۶ سرم مادر در سه‌ماهه اول با وقوع دیابت بارداری در زمان تست تحمل گلوکز خوراکی یعنی در اواخر سه‌ماهه دوم یا اوایل سه‌ماهه سوم ارتباطی نداشت، علی‌رغم ارتباط CRP و IL-6 با سطح قندخون ناشتا در سه‌ماهه اول بارداری، ارتباط مستقل این دو نشانگر به‌عنوان یک عامل خطر ساز دیابت بارداری تأیید نشد. با این وجود در مطالعه حاضر، ارتباط این نشانگرهای التهابی با شاخص توده بدنی قبل از بارداری و ۳ ماه اول بارداری همان‌طور که در زنان با قند طبیعی هم مشاهده می‌شود، تأیید شد. می‌توان گفت چاقی به سمت یک التهاب سیستمیک پیش می‌رود و منجر به مقاومت به انسولین می‌شود، لذا با کنترل چاقی پیش از بارداری می‌توان تا حد زیادی از وقوع دیابت بارداری و عوارض نامطلوب آن کاست. علاوه بر این، شناخت دقیق اثر چاقی مادر بر شاخص‌های التهابی در شناسایی بهتر رابطه CRP و IL-6 بسیار مهم است.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مامایی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس است. بدین‌وسیله از آزمایشگاه نیلو برای همکاری در انجام آزمایشات و تأمین نمونه‌های مورد پژوهش، تشکر و قدردانی می‌شود. از نظر تضاد منافع، نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی در مطالعه حاضر ندارند.

1. Cunningham FG, Kenneth J, Bloom SL, Spong CY, Dash JS, Hoffman BL, et al. Williams obstetrics. 24nd ed. New York: McGraw-Hill; 2014.
2. Mishra S, Rao CR, Shetty A. Trends in the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Scientifica* 2016; 2016 :5489015.
3. Sayehmiri F, Bakhtiyari S, Darvishi P, Sayehmiri K. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Iran: a systematic review and meta-analysis study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 15(40):16-23.
4. Mpondo BC, Ernest A, Dee HE. Gestational diabetes mellitus: challenges in diagnosis and management. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2015; 14(1):1-7.
5. Baraban E, McCoy L, Simon P. Peer Reviewed: Increasing Prevalence of Gestational Diabetes and Pregnancy-Related Hypertension in Los Angeles County, California, 1991–2003. *Preventing chronic disease* 2008; 5(3).
6. Li X, Lu X. Study on correlation between C-reactive protein and gestational diabetes mellitus. *Journal of Nanjing Medical University* 2007; 21(6):382-5.
7. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes care* 2003; 26(3):819-24.
8. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes care* 2004; 27(3):813-23.
9. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2001; 286(3):327-34.
10. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279(47):48487-90.
11. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 2006; 61(6):575-84.
12. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism* 2001; 280(5):E745-51.
13. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis research & therapy* 2006; 8(2):1-6.
14. Kariman N, Ahi Z, Zahedi S, Majd A. Relationship between maternal serum C-reactive protein concentration and gestational diabetes mellitus. *Journal Of Diabetes* 2013; 5.
15. Bossick AS, Peters RM, Burmeister C, Kakumanu N, Shill JE, Cassidy-Bushrow AE. Antenatal inflammation and gestational diabetes mellitus risk among pregnant African-American women. *Journal of reproductive immunology* 2016; 115:1-5.
16. Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A, et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecological endocrinology* 2009; 25(4):258-63.
17. Hassiakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, Lambrinouadaki I, Kappou D, Lavranos D, et al. Increased maternal serum interleukin-6 concentrations at 11 to 14 weeks of gestation in low risk pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus: development of a prediction model. *Hormone and Metabolic Research* 2016; 48(01):35-41.
18. D'Anna R, Baviera G, De Vivo A, Facciola G, Di Benedetto A, Corrado F. C-reactive protein as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *The Journal of reproductive medicine* 2006; 51(1):55-8.
19. Berggren EK, Roeder HA, Boggess KA, Moss K, Offenbacher S, Campbell E, Grotegut CA. First-trimester maternal serum C-reactive protein as a predictor of third-trimester impaired glucose tolerance. *Reproductive sciences* 2015; 22(1):90-3.
20. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clinical endocrinology* 2008; 69(3):407-11.
21. Gueuvoghlian-Silva BY, Torloni MR, Mattar R, de Oliveira LS, Scomarini FB, Nakamura MU, et al. Profile of inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus: phenotype and genotype. *American Journal of Reproductive Immunology* 2012; 67(3):241-50.
22. Lopez-Tinoco C, Roca M, Fernandez-Deudero A, García-Valero A, Bugatto F, Aguilar-Diosdado M, et al. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late-onset gestational diabetes mellitus. *Cytokine* 2012; 58(1):14-9.
23. Siddiqui S, Waghdhare S, Panda M, Dubey S, Jha S. Association of IL-6 and CRP levels with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2018; 67(1):2417-PUB
24. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(5):2084-9.
25. Müller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- α or its receptors. *Diabetologia* 2002; 45(6):805-12.
26. Atègbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91(10):4137-43.

27. Yu F, Xue YM, Li CZ, Shen J, Gao F, Yu YH, et al. Association of serum interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels with insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Nan fang yi ke da xue xue bao. Journal of Southern Medical University* 2007; 27(6):799-801.
28. Morisset AS, Dubé MC, Cote JA, Robitaille J, Weisnagel SJ, Tcherno A. Circulating interleukin-6 concentrations during and after gestational diabetes mellitus. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2011; 90(5):524-30.
29. Kianpour M, Saadatmand F, Nematbakhsh M, Fahami F. Relationship between c-reactive protein and screening test results of gestational diabetes in pregnant women referred to health centers in Isfahan in 2013–2014. *Iranian journal of nursing and midwifery research* 2019; 24(5):360-4.
30. Naser W, Adam I, Rayis DA, Ahmed MA, Hamdan HZ. Serum magnesium and high-sensitivity C-reactive protein as a predictor for gestational diabetes mellitus in Sudanese pregnant women. *BMC pregnancy and childbirth* 2019; 19(1):1-5.
31. Leipold H, Worda C, Gruber CJ, Prikoszovich T, Wagner O, Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus is associated with increased C-reactive protein concentrations in the third but not second trimester. *European journal of clinical investigation* 2005; 35(12):752-7.
32. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(8):3507-12.
33. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101(15):1780-4.
34. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53(3):693-700.
35. Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, Seckin KD, Erkaya S, Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(16):1957-62.
36. Alamolhoda SH, Yazdkhasti M, Namdari M, Zakariayi SJ, Mirabi P. Association between C-reactive protein and gestational diabetes: a prospective study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2020; 40(3):349-53.
37. Farghaly TA, Helmy NA, Abbas AM, Ahmed AG. C-reactive protein as a screening test for gestational diabetes mellitus in first-trimester of pregnancy: a prospective cohort study. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 2018; 7(12):4798-4803.