

بررسی مقایسه ای سطح سرمی و ادراری کورتیزول در دیابت بارداری و زنان باردار سالم

مینا آذرمی^۱، دکتر علی اکبر ابوالفتحی^۲، تورج احمدی جویباری^۴، ماری عطایی^۴،
بهاره لطفی^۵، عباس آقائی^{۶*}

۱. کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲. کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، بخش بیولوژیک دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، اهر، ایران.
۳. دکترای بیوشیمی بالینی، بخش بیولوژیک دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، اهر، ایران.
۴. متخصص داخلی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۵. کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۶. دانشجوی دکتری اپیدمیولوژی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۲/۳

خلاصه

مقدمه: دیابت بارداری تحت عنوان عدم تحمل نسبت به کربوهیدرات با شدت های متفاوت که اولین بار در زمان بارداری تشخیص داده شده یا بروز کرده است، تعریف می شود. بارداری به عنوان شرایط استرس زا، باعث افزایش ترشح کورتیزول می شود لذا با توجه به رابطه هورمون کورتیزول با دیابت بارداری، مطالعه حاضر با هدف بررسی و مقایسه سطح کورتیزول سرم و ادرار در مادران باردار سالم و مادران مبتلا به دیابت بارداری انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی در سال ۱۳۹۲ بر روی ۴۲ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۴۲ زن باردار سالم که به مرکز دیابت شهر کرمانشاه مراجعه کرده بودند، انجام شد. در هفته ۲۴ بارداری، نمونه ادرار ۲۴ ساعته و خون غیر ناشتا جهت بررسی سطح کورتیزول تهیه شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های تی مستقل، همبستگی پیرسون، آنالیز کواریانس چند متغیره و من ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: بر اساس آزمون آنالیز کواریانس چند متغیره، بین سطح سرمی و ادراری کورتیزول در دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و باردار سالم تفاوت معنی داری وجود داشت ($p < 0/001$). در بررسی سطح زیر منحنی راک برای کورتیزول سرم ۰/۸۵۵ و برای کورتیزول ادرار ۰/۸۶۶ به دست آمد و جهت تشخیص دیابت بارداری، حساسیت کورتیزول سرم ۰/۷۹/۵ و ویژگی آن ۰/۸۲/۹ و حساسیت کورتیزول ادرار ۰/۸۴/۶ و ویژگی آن ۰/۹۰/۲ به دست آمد.

نتیجه گیری: سطح سرمی و ادراری کورتیزول در زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با زنان باردار سالم به طور معنی داری بیشتر است. شاید در آینده بتوان از این معیارها به عنوان معیار شناسایی دیابت بارداری استفاده کرد. سطح کورتیزول ادراری با حساسیت و ویژگی بالاتر و روش غیر تهاجمی تر نسبت به کورتیزول سرم ارجح تر است.

کلمات کلیدی: حساسیت، دیابت بارداری، کورتیزول، ویژگی

* نویسنده مسئول مکاتبات: عباس آقائی؛ واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. تلفن:

۰۹۱۸۵۸۲۸۷۸۱؛ پست الکترونیک: aqaei.a@gmail.com

مقدمه

بارداری با تغییرات آناتومیک و فیزیولوژیک بسیاری همراه است که مستلزم تطابق هورمونی است که هیپوتالاموس، هیپوفیز، پاراتیروئید و آدرنال را درگیر می‌کند. تقریباً در اکثر زنان به دلیل تغییرات هورمونی که در طول بارداری ایجاد می‌شود، درجاتی از اختلال در عدم تحمل گلوکز مشاهده می‌شود. گروهی از هورمون‌ها به پیشگیری از افت قند خون مادر به وسیله توقف عملکرد انسولین کمک می‌کنند که زمینه را برای اختلالات عدم تحمل گلوکز فراهم می‌کنند. در مقابل، سلول‌های موجود در لوزالمعده، اغلب توانایی تولید انسولین بیشتر از حد طبیعی برای غلبه بر هورمون‌های بارداری در خون را دارند. در صورتی که لوزالمعده نتواند انسولین کافی ترشح کند، میزان قند خون افزایش یافته و در نهایت منجر به دیابت بارداری می‌شود (۱-۲). دیابت بارداری، یکی از عوارض بارداری است که تحت عنوان عدم تحمل نسبت به کربوهیدرات با شدت‌های متفاوت که اولین بار در زمان بارداری تشخیص داده شده یا بروز کرده است، تعریف می‌شود (۳). این بیماری، یک مشکل بهداشتی در حال افزایش در سراسر جهان و یکی از شایع‌ترین عوارض بارداری است (۴). شیوع این نوع از دیابت بین ۱-۱۴ درصد متغیر است (۵). در مطالعه رحیمی و همکاران (۲۰۰۹) در کرمانشاه، شیوع دیابت بارداری ۳/۴۳ میلی گرم بر دسی لیتر گزارش شد (۶). در مطالعه متاآنالیز سایه میری و همکاران (۲۰۱۳) که در رابطه با بررسی میزان شیوع دیابت بارداری در ایران انجام شد، شیوع دیابت بارداری در کشور ۴/۹٪ گزارش شد (۷). دیابت بارداری منجر به افزایش احتمال بروز پاره‌ای از عوارض در مادر و جنین در طول بارداری و پس از آن می‌شود که از جمله این عوارض پره اکلامپسی، پلی‌هیدروآمینوس، ماکروزمی نوزاد، زایمان دشوار، عوارض متابولیک در نوزاد و افزایش مرگ و میر پری‌ناتال می‌باشد (۸). همچنین بر اساس نتایج مطالعات، ۵۰-۳۰ درصد از زنانی که سابقه دیابت بارداری دارند، در طول زندگی خود به دیابت نوع ۲ مبتلا شده و فرزندان آن‌ها نیز در آینده در معرض خطر بیشتری برای بروز

دیابت نوع ۲ و چاقی قرار دارند (۹). تغییرات عمده‌ای که در بدن در اثر دیابت نوع ۲ ایجاد می‌شود، باعث ناتوانی، از کارافتادگی، هزینه‌های درمانی و مرگ و میر بالا می‌شود. دیابت، پنجمین علت مرگ و میر و اولین علت نارسایی مزمن کلیه، قطع پای غیرآروماتیک و ترماتیک و همچنین کوری در بسیاری از جوامع می‌باشد (۱۰).

عوامل مهمی از جمله استرس و تغییر سطح هورمون‌ها که به دنبال آن رخ می‌دهد نیز می‌تواند زمینه را برای بروز و یا تشدید دیابت فراهم کند. انسان در هنگام مواجهه با یک اختلال غیر عادی و موقعیت استرس‌زا، چه مزمن و چه حاد با افزایش فعالیت دو سیستم دستگاه عصبی نباتی (هیپوتالاموس، غدد فوق کلیه، سمپاتیک) و دستگاه عصبی غددی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)^۱ واکنش نشان می‌دهد که در استرس مزمن، سیستم اول یعنی سیستم آدرنژیک سازگاری پیدا می‌کند، در حالی که در موقعیت‌های هیجانی و استرس‌های حاد، ترشح هورمون‌های سیستم دوم یعنی ترشح کورتیزول افزایش می‌یابد (۱۱). کورتیزول، یکی از مهم‌ترین هورمون‌های استروئیدی است که نقش مهمی در تنظیم عملکردهای قلبی و عروقی، ایمنولوژیکی، هموستازی و متابولیسمی دارد (۱۲-۱۳).

برخی مطالعات نشان داده‌اند که اپی نفرین مترشحه در استرس حاد با مهار ترشح انسولین و کورتیزول با عمل تسهیل‌کننده خود برای عملکرد برخی هورمون‌ها (کاتکولامین‌ها) و همچنین سنتز سایر هورمون‌ها می‌توانند فعالیت دیابتیک را ایجاد کنند (۱۴-۱۶). همچنین گاهی وزن غده فوق کلیه و در نتیجه فعالیت آن در بیماری‌های مزمن که خود نوعی استرس محسوب می‌شود، افزایش می‌یابد (۱۷-۱۸) و باعث افزایش محصولات کورتیزول می‌شود (۱۹). بجورنتراب و همکاران (۱۹۹۹) افزایش فعالیت موزاری محور HPA و سیستم عصبی سمپاتیک مرکزی را برای پیشرفت ناهنجاری‌های اندوکراین و دیابت نوع ۲ گزارش کردند (۱۷). کوچ (۱۹۹۲) اظهار داشت که کنترل دیابت،

¹ hypothalamic-pituitary-adrenal axis

تحت تأثیر قشر فوق کلیه است و در بیماران دیابتی با کنترل ضعیف، سطح کورتیزول سرم بیشتر است (۲۰). در سیستم هورمونی-عصبی و یا محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-قشر فوق کلیوی، فشارهای روانی با تحریک هسته های پاراونتریکولر (هسته های کنار بطنی) هیپوتالاموس، باعث آزاد سازی عامل افزایش دهنده کورتیکوتروپین می‌شوند. این عامل در هیپوفیز قدامی باعث سنتز آدرنوکورتیکوتروپین و در نهایت تحریک غدد فوق کلیوی و ترشح هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی از جمله کورتیزول می‌شود (۲۰-۲۱). بارداری نیز به عنوان یک وضعیت استرس زا می‌تواند باعث ایجاد فشارهای روانی و جسمی در افراد شود (۲۲). البته این امر به استعداد، قدرت زیستی، ژنتیک فرد و نیز سابقه برخورد شخص با موقعیت های استرس زای مشابه بستگی دارد (۲۳). بنابراین با توجه به اینکه بارداری یک عامل استرس زا است و باعث افزایش ترشح کورتیزول می‌شود و همچنین با توجه به رابطه هورمون کورتیزول با دیابت بارداری، مطالعه حاضر با هدف بررسی و مقایسه سطح کورتیزول سرم و ادرار در مادران باردار سالم و مادران مبتلا به دیابت بارداری انجام شد.

روش کار

این مطالعه مقطعی درسال ۹۳ بر روی ۴۲ زن بارداری که به مرکز دیابت شهر کرمانشاه مراجعه کرده و مبتلا به دیابت بارداری بودند، انجام شد. برای تعیین حجم نمونه با در نظر گرفتن خطای نوع اول و دوم به ترتیب ۰/۰۵ و ۰/۲ و همچنین انحراف معیار سطح سرمی کورتیزول با توجه به مطالعات انجام گرفته در سطح جمعیت (۲۴)، ۵۵ نفر در نظر گرفته شد (از آنجا مطالعه مشابهی یافت نشد که سطح سرمی این هورمون را در جمعیت دارای دیابت بارداری گزارش کرده باشد و برای پیشگیری از پیش داوری، همان انحراف معیار جمعیت پایه برای این گروه نیز در نظر گرفته شد) و همچنین اختلاف قابل انتظار در دو گروه مورد مقایسه به اندازه ۳۵ واحد، ۳۹ نفر برای هر گروه برآورد شد که با احتمال ریزش نمونه ها، ۳ نفر بیشتر در هر گروه در

نظر گرفته شد، بنابراین ۴۲ نفر به صورت نمونه گیری در دسترس وارد مطالعه شدند. برای انتخاب گروه مقایسه نیز از بین زنان بارداری که سالم تشخیص داده شده بودند، ۴۲ نفر انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان ۴۰-۱۸ ساله که دارای یک جنین زنده تک قلو بوده و در سه ماهه اول بارداری بودند و آزمایش های معمول آن ها نرمال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: چندقلویی، مول هیداتیفرم، تهدید به سقط (لکه بینی)، بارداری خارج از رحمی، دیابت قبل از بارداری، افزایش فشارخون، شکم حاد جراحی، بیماری های گوارشی، عفونت ادراری، پیلونفریت (عفونت دستگاه توبولوانترستیسیال کلیه)، مشکلات کلیوی و مصرف داروهای ضد تهوع یا تهوع آور بود.

برای همسان سازی گروه های مقایسه، از روش همسان سازی گروهی استفاده شد؛ بدین ترتیب که پس از مشخص شدن افراد گروه مبتلا به دیابت بارداری و با در نظر گرفتن محدوده سن و شاخص توده بدنی آن ها، افراد گروه باردار سالم نیز در همان محدوده سنی و شاخص توده بدنی انتخاب شدند؛ بدین ترتیب که فراوانی زنان مبتلا به دیابت بارداری در گروه های سنی (کمتر از ۲۰ ساله، ۲۰-۲۴، ۲۵-۳۰ و ...) و گروه های مرتبط با شاخص توده بدنی (کمتر از ۱۸/۵، ۱۸/۵-۲۵، ۲۵-۳۰ و بیش از ۳۰ کیلوگرم بر متر مربع) مشخص شد و به همان نسبت، این افراد در زیر گروه های سن و شاخص توده بدنی از بین زنان باردار سالم انتخاب شدند. با توجه به راهنمای درمانی دیابت و بارداری کالیفرنیا، زنان باردار باید بین هفته های ۲۴-۲۸ بارداری از لحاظ دیابت بارداری غربالگری شوند (۲۵)، لذا برای مقایسه پذیری سن بارداری، نمونه گیری برای تمام افراد در هفته ۲۴ بارداری انجام گرفت. در مراجعه افراد در هفته ۲۴ بارداری، از تمام افراد مورد مطالعه نمونه ادرار و نمونه خون غیر ناشتا در ساعت ۸ صبح جهت بررسی سطح کورتیزول بر اساس اصل SPORT^۱ تهیه شد. نمونه های ادرار ۲۴ ساعت پس از دریافت، فوراً با سمپلر به میکروتیوب ها انتقال یافته و تا زمان انجام آزمایش در داخل فریزر و در دمای ۲۰-

^۱ آنتی ژن مرتبط با روش فاز جامد

۳۹۰ میکروگرم در لیتر بود. همچنین میانگین سطح سرمی کورتیزول در گروه باردار سالم $172/6 \pm 61/1$ میکروگرم در لیتر و میانه آن ۱۵۶ بود. کمترین مقدار میانگین سطح سرمی کورتیزول در گروه باردار سالم ۱۰۲ میکروگرم در لیتر و بیشترین آن ۳۵۳ میکروگرم در لیتر بود. به لحاظ آماری تفاوت معنی داری بین میانگین سطح سرمی کورتیزول در دو گروه مورد مقایسه مشاهده شد ($p < 0/001$). میانگین سطح اداری کورتیزول در گروه مبتلا به دیابت بارداری $200/3 \pm 80/1$ میکروگرم در لیتر و میانه آن ۱۸۳ بود. کمترین مقدار سطح اداری کورتیزول در گروه مبتلا به دیابت بارداری ۵۶ میکروگرم در لیتر و بیشترین آن ۴۳۸ میکروگرم در لیتر بود. همچنین میانگین سطح اداری کورتیزول در گروه باردار سالم $124/5 \pm 67/6$ میکروگرم در لیتر و میانه آن ۱۲۱ بود. کمترین مقدار سطح اداری کورتیزول در گروه باردار سالم ۴۳ میکروگرم در لیتر و بیشترین آن ۴۹۱ میکروگرم در لیتر بود. به لحاظ آماری تفاوت معنی داری بین میانگین سطح اداری کورتیزول در دو گروه مورد مقایسه مشاهده شد ($p < 0/001$). ۶ نفر از گروه مبتلا به دیابت بارداری و ۳ نفر از گروه باردار سالم، سابقه سقط داشتند. همچنین ۳ نفر از گروه مبتلا به دیابت بارداری و ۲ نفر از گروه باردار سالم، سابقه فامیلی درجه ۱ ابتلاء به دیابت را بیان کردند. سطح سرمی و اداری کورتیزول در افراد دارای سابقه سقط و سابقه خانوادگی ابتلاء به دیابت با سایر افراد به تفکیک گروه مبتلا به دیابت بارداری و باردار سالم به جز در مقایسه سطح کورتیزول اداری در افراد با توجه به سابقه سقط آن ها، تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۱).

درجه نگهداری شدند. نمونه های خون نیز بلافاصله پس از دریافت به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰ rpm (دور بر دقیقه) سانتریفوژ شدند، سپس سرم آن ها جدا و در فریزر و در دمای -20 درجه قرار گرفت. اندازه گیری ها به وسیله دستگاه الایزا ریدر STAT FAX 2100 ساخت آمریکا انجام گرفت. جهت تعیین نقطه برش مقادیر زیر منحنی راک از شاخص یودن^۱ استفاده شد که بر اساس این شاخص، نقطه ای که حاصل جمع عددی حساسیت و ویژگی آن بیشترین مقدار را به دست دهد، به عنوان بهترین نقطه برش انتخاب می شود. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های پارامتریک تی مستقل، همبستگی پیرسون، آنالیز کواریانس چند متغیره و ناپارامتریک من ویتنی بهره مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از کل جامعه آماری، ۳ فرد مبتلا به دیابت بارداری و ۱ فرد باردار سالم از مطالعه خارج شدند و اطلاعات ۳۹ نفر مبتلا به دیابت بارداری و ۴۱ نفر باردار سالم مورد بررسی قرار گرفت. میانگین سن افراد گروه مبتلا به دیابت بارداری $28/15 \pm 6/23$ سال و میانگین سن گروه باردار سالم $26/83 \pm 4/97$ سال بود که به لحاظ آماری تفاوت معنی داری نداشت ($p = 0/299$). میانگین سطح سرمی کورتیزول در گروه مبتلا به دیابت بارداری $263/8 \pm 63$ میکروگرم در لیتر و میانه آن ۲۶۵ بود. کمترین مقدار سطح سرمی کورتیزول در گروه مبتلا به دیابت بارداری ۱۲۱ میکروگرم در لیتر و بیشترین آن

¹. Youden Index

جدول ۱- مقایسه میانگین سطح سرمی و ادراری کورتیزول در افراد با سابقه سقط و سابقه فامیلی ابتلاء به دیابت با سایر افراد به تفکیک گروه های مبتلا به دیابت بارداری و باردار سالم

گروه	متغیر	میانگین سطح کورتیزول سرم (میکروگرم در لیتر)	فاصله اطمینان ۹۵٪	سطح معنی داری*	میانگین سطح کورتیزول ادرار (میکروگرم در لیتر)	فاصله اطمینان ۹۵٪	سطح معنی داری
مبتلا به دیابت بارداری	با سابقه سقط	۲۶۳/۳	۳۳۴/۲-۱۹۲/۴	۰/۴۹۳	۱۷۹/۵	۲۴۷-۱۱۲	۰/۴۶۱
	بدون سابقه سقط	۲۶۶/۱	۳۲۸/۹-۲۰۳/۳		۲۰۱	۲۸۲/۶-۱۱۹/۴	
باردار سالم	با سابقه سقط	۲۱۳	۲۷۸/۵-۱۴۷/۵	۰/۰۶۸	۱۹۱/۱	۳۴۵/۱-۳۷/۱	۰/۰۲۳
	بدون سابقه سقط	۱۶۵/۶	۲۲۴/۲-۱۰۷		۱۱۳/۱	۱۴۴/۱-۸۲/۱	
مبتلا به دیابت بارداری	با سابقه دیابت فامیلی	۲۶۹/۵	۳۳۴/۴-۱۹۵/۶	۰/۸۹۵	۱۴۴/۳	۲۲۰/۵-۶۸/۱	۰/۳۸۴
	بدون سابقه دیابت فامیلی	۲۶۳/۳	۳۲۶/۵-۲۰۰/۱		۲۰۴/۹	۲۸۴/۵-۱۲۵/۳	
باردار سالم	با سابقه دیابت فامیلی	۱۹۳/۳	۲۴۶-۱۴۰/۶	۰/۳۴۸	۱۵۲/۱	۱۹۰-۱۱۴/۲	۰/۱۷۳
	بدون سابقه دیابت فامیلی	۱۷۱/۵	۲۳۲/۵-۱۱۰/۵		۱۲۳/۱	۱۹۱/۸-۵۴/۴	

* برای مقایسه میانگین در زیر گروه های دارای سابقه سقط و سابقه دیابت فامیلی از آزمون ناپارامتریک من ویتنی استفاده شد.

تفاوت آماری معنی داری بین سطح سرمی و ادراری کورتیزول در دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و باردار سالم مشاهده شد ($p < 0.001$). با انجام آزمون تعقیبی آنالیز واریانس به طور جداگانه برای هر کدام از متغیرهای سطح سرمی کورتیزول و سطح ادراری کورتیزول در دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و باردار سالم و با کنترل اثر سن و شاخص توده بدنی نیز تفاوت آماری معنی داری بین سطح سرمی و ادراری کورتیزول در دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و باردار سالم مشاهده شد ($p < 0.001$).

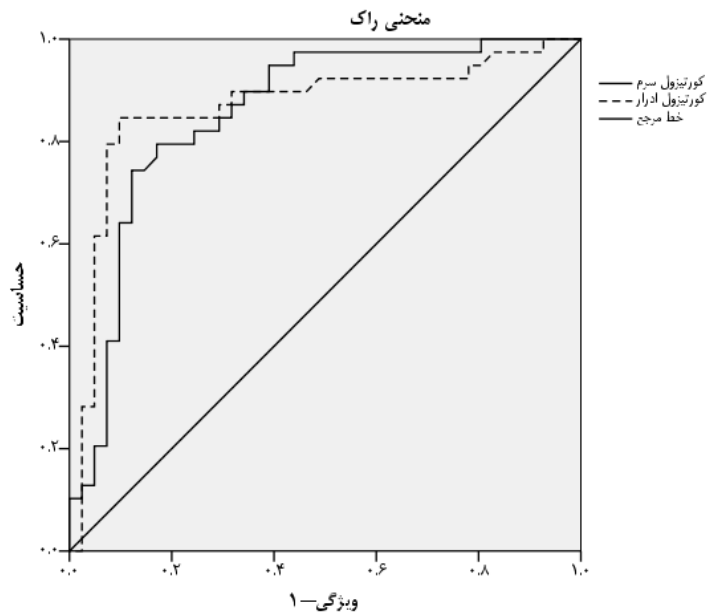
مقادیر کورتیزول سرم و کورتیزول ادرار افراد با سن و شاخص توده بدنی افراد گروه مبتلا به دیابت بارداری و افراد گروه باردار سالم همبستگی معنی داری نداشت (جدول ۲). نکته قابل توجه این است که همبستگی سن و شاخص توده بدنی با سطح کورتیزول ادرار در گروه مبتلا به دیابت بارداری، ارتباط معکوس و ناقصی داشت. جهت مقایسه مقادیر سطح سرمی و ادراری کورتیزول در دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و باردار سالم با در نظر گرفتن همبستگی بین این دو مقدار و با کنترل اثر سن و شاخص توده بدنی، از آزمون آنالیز کواریانس چند متغیره استفاده شد که در نتیجه آن،

جدول ۲- همبستگی سن، شاخص توده بدنی و سطح سرمی و ادراری کورتیزول در دیابت بارداری و زنان باردار سالم

گروه	متغیر	میانگین	۹۵٪ فاصله اطمینان	شاخص توده بدنی	سن (سطح معنی داری)	سطح کورتیزول سرم (سطح معنی داری)	سطح کورتیزول ادرار (سطح معنی داری)
مبتلا به دیابت بارداری	شاخص توده بدنی	۲۶/۹۸	۳۰/۱۸-۲۳/۷۸	۱	۰/۵۱۸ (۰/۰۰۱)	۰/۰۳۹ (۰/۸۱۵)	-۰/۱۷۴ (۰/۲۸۹)
	سن	۲۸/۱۵	۳۴/۲۳-۲۱/۹۲	۱	۱	۰/۰۷۰ (۰/۶۷۰)	-۰/۰۱۵ (۰/۹۳۰)
	سطح کورتیزول سرم (میکروگرم در لیتر)	۲۶۳/۸۰	۳۲۶/۷-۲۰۰/۹	۱	۱	۱	۰/۳۲۰ (۰/۰۴۷)
باردار سالم	سطح کورتیزول ادرار (میکروگرم در لیتر)	۲۰۰/۲۵	۲۸۰/۳-۱۲۰/۲	۱	۱	۱	۱
	شاخص توده بدنی	۲۵/۸۶	۲۹/۴۷-۲۲/۷۶	۱	۰/۳۱۳ (۰/۰۴۷)	۰/۰۴۷ (۰/۷۷۱)	۰/۲۶۲ (۰/۰۹۷)
	سن	۲۶/۸۳	۳۱/۸-۲۱/۸۶	۱	۱	۰/۰۹۳ (۰/۵۶۲)	۰/۲۰۸ (۰/۱۹۲)
باردار سالم	سطح کورتیزول سرم (میکروگرم در لیتر)	۱۷۲/۵۶	۲۳۳/۷۳-۱۱۱/۳۹	۱	۱	۱	۰/۰۸۵ (۰/۵۹۵)
	سطح کورتیزول ادرار (میکروگرم در لیتر)	۱۲۴/۵۰	۱۹۲/۰۶-۵۶/۹۴	۱	۱	۱	۱

بهتری است و از آنجایی که نمونه‌گیری ادرار در مقایسه با خون‌گیری از مریض یک روش غیر تهاجمی است، شاید با مطالعات بیشتر این روش بتواند جایگزینی برای تشخیص دیابت بارداری باشد (نمودار ۱)، (جدول ۳).

جهت بررسی استفاده از کورتیزول سرم و ادرار برای تشخیص بارداری از منحنی راک استفاده شد. سطح زیر منحنی برای کورتیزول سرم ۰/۸۵۵ و برای کورتیزول ادرار ۰/۸۶۶ به دست آمد که این مقادیر نشان دهنده آن است که سطح کورتیزول ادرار، پیش‌بینی کننده



نمودار ۱- منحنی راک برای تشخیص دیابت بارداری با استفاده از سطح کورتیزول سرم و کورتیزول ادرار

جدول ۳- سطح زیر منحنی راک و نقاط برش برای سطوح کورتیزول سرم و کورتیزول ادرار در تشخیص دیابت بارداری

متغیر	سطح زیر منحنی	حد بالا	حد پایین	سطح معنی داری	اندازه شاخص یودن	نقطه برش	حساسیت (درصد)	ویژگی (درصد)
کورتیزول سرم	۰/۸۵۵	۰/۹۴۱	۰/۷۶۸	۰/۰۰۰	۱/۶۲۴	۲۰۸/۱	۷۹/۵	۸۲/۹
کورتیزول ادرار	۰/۸۶۶	۰/۹۵۶	۰/۷۷۷	۰/۰۰۰	۱/۷۴۹	۱۴۶/۱۵	۸۴/۶	۹۰/۲

بحث

از آنجایی که در مطالعه حاضر گروه های مورد مطالعه از لحاظ سن و شاخص توده بدنی همسان شده بودند، همبستگی منفی و ناقص مشاهده شده بین دو متغیر سن و شاخص توده بدنی با سطح کورتیزول ادرار در گروه مبتلا به دیابت بارداری نکته قابل توجهی است. در مطالعه صداقت و همکاران (۲۰۱۳) که بر روی ۱۴۰ زن سالم ۴۴-۱۷ ساله انجام شد، زنانی که در بالاترین سطح سرمی کورتیزول قرار داشتند، احتمال کمتری برای چاقی عمومی و چاقی شکمی داشتند (۲۴). در مطالعه هم گروهی شوان چامپانری و همکاران (۲۰۱۳) که بر روی ۱۰۰۲ فرد مبتلا به آترواسکلروز در محدوده سنی $65 \pm 9/8$ سال انجام شد، شاخص توده بدنی و اندازه دور کمر با سطح کورتیزول بزاقی روزانه ارتباط معکوسی داشت (۲۶). برخی دیگر از مطالعات نیز نشان داده‌اند که احتمالاً وزن و درصد چربی بدن تأثیر چندانی بر مقدار ترشح کورتیزول در حال استراحت ندارد و تفاوتی بین افراد چاق و لاغر از نظر ترشح کورتیزول وجود ندارد (۲۷-۲۹). این در حالی است که اکثر مطالعات یافت شده با مطالعه حاضر در تناقض بودند؛ به گونه‌ای که در مطالعه مارین و همکاران (۱۹۹۲) دفع کورتیزول ادراری با قطر شکم و نسبت دور کمر به باسن ارتباط داشت (۳۰). در مطالعه فراسر و همکاران (۱۹۹۹) که بر روی ۲۳۸ مرد و ۲۰۱ زن از جمعیت نرمال انجام شد، همبستگی قوی مثبتی بین ترشح کورتیزول با پارامترهای بدنی از جمله شاخص توده بدنی و اندازه های نسبت دور کمر به باسن وجود داشت (۳۱). همچنین در مطالعه نصیری رینه و همکار (۲۰۱۲) که بر روی ۳۰ مرد سالم بالغ انجام شد، ارتباط مثبتی بین سطح کورتیزول و WHR^1 (نسبت دور کمر به

لگن)، دور کمر و شاخص توده بدنی مشاهده شد و سطح کورتیزول در افراد دچار اضافه وزن و چاق در مقایسه با افراد طبیعی بیشتر بود (۳۲). نتایج مطالعه راسموند و همکار (۱۹۹۸) و وسترباکا و همکاران (۲۰۰۳) نشان داد که چاقی باعث افزایش حساسیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و افزایش تحریک این محور و افزایش ترشح کورتیزول می‌شود (۳۳-۳۴). در مطالعه ضرغامی و همکاران (۲۰۰۸) که در رابطه با بررسی سطح سرمی لپتین در زنان با درجه های مختلف چاقی و ارتباط آن با عوامل آنتروپومتریک و هورمونی انجام شد، ارتباط قوی بین افزایش سطح سرمی لپتین با افزایش درجه چاقی مشاهده شد و به طور قوی با شاخص توده بدنی ارتباط داشت، همچنین غلظت های سرمی انسولین و کورتیزول متناسب با افزایش لپتین افزایش یافت (۳۵). در مطالعه اولتمان کرسستین و همکاران (۲۰۰۶) که در رابطه با ارتباط کورتیزول با اختلالات متابولیک در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد، هنگامی که بیماران با گلوکوزوری از مطالعه خارج شدند، غلظت های کورتیزول با توده نسبی شکمی همبستگی داشت (۳۶). در مطالعه لی یو و همکاران (۲۰۰۵) افزایش سطح کورتیزول بزاقی در افراد مسن و چاق مبتلا به دیابت نوع دو مشاهده شد (۳۷). در مطالعه حاضر ارتباط معکوس ناقصی بین سن و سطح کورتیزول ادراری در افراد گروه مبتلا به دیابت بارداری مشاهده شد که با نتایج مطالعه شرمن و همکاران (۱۹۸۵) که ارتباط منفی بین سن و زمان حداکثر غلظت کورتیزول وجود داشت، همخوانی داشت (۳۸). در مطالعه کاوتر و همکاران (۱۹۹۶) که در رابطه با اثر جنس و سن بر روی سطوح و تنظیم شبانه روزی کورتیزول پلازما انجام شد، سطح افت شبانه کورتیزول پلازما به تدریج با بالا رفتن سن در هر دو

¹ Waist-hip ratio

شد که سطح کورتیزول سرم و ادرار در دو گروه مبتلا به دیابت بارداری و بارداری سالم تفاوت آماری معنی داری داشت. از آنجایی که مطالعه ای که سطح سرمی و اداری کورتیزول مادران مبتلا به دیابت بارداری و مادران باردار سالم را با هم مقایسه کند یافت نشد، جای بحث و بررسی بیشتری وجود ندارد.

در مطالعه حاضر، سطح زیر منحنی راک برای کورتیزول سرم $0/855$ و برای کورتیزول ادرار $0/866$ به دست آمد و جهت تشخیص دیابت بارداری، حساسیت کورتیزول سرم $0/795$ و ویژگی آن $0/829$ در نقطه برش $20/8/1$ و حساسیت کورتیزول ادرار $0/846$ و ویژگی آن $0/902$ در نقطه برش $146/15$ بود. نتایج مطالعه حاضر نسبت به مطالعه میرفیضی و همکاران (۲۰۱۱) که سطوح زیر منحنی برای قند خون ناشتای پلاسما دو ساعته $0/95$ و با نقطه برش بیشتر و مساوی 91 میلی گرم بر دسی لیتر دارای حساسیت $0/6389$ و ویژگی $0/7656$ برای تشخیص دیابت بارداری بود (۴۳)، دارای حساسیت و ویژگی بالاتری است. با این حال تمام آزمون‌های فوق به جز ویژگی کورتیزول ادرار، حساسیت و ویژگی کمتری نسبت به تست تحمل گلوکز خوراکی 100 گرم قند ساعت دوم با نقطه برش بیشتر و مساوی 153 میلی گرم بر دسی لیتر با حساسیت $0/9167$ و ویژگی $0/8906$ در مطالعه میرفیضی داشتند (۴۴).

نتیجه گیری

سطح سرمی و اداری کورتیزول زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری به طور معنی داری بالاتر از زنان باردار سالم می باشد. بنا بر نتایج مطالعه حاضر، سطح کورتیزول اداری با حساسیت و ویژگی بالاتر و روش غیر تهاجمی تر نسبت به آزمون کورتیزول سرم ارجح تر است و شاید با مطالعات بیشتر، این روش بتواند جایگزینی برای تشخیص دیابت بارداری شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کارشناسان واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان امام خمینی (ره) کرمانشاه که ما را تشکر و قدردانی می شود.

جنس افزایش یافت. در افراد مسن، دامنه نسبی ترشح منظم و روزانه کورتیزول متعادل و زمان بندی ترشح شبانه روزی سطح کورتیزول افزایش یافت که این می تواند مصداق فرضیه قرار گرفتن مادام العمر در مقابل استرس و اختلالات خواب در سالمندان باشد (۳۹). در مطالعه اوخنکروگ (۱۹۸۳) ارتباط مثبت و قوی بین سن و غلظت کورتیزول 9 ساعت پس از تجویز دگزامتازون مشاهده شد (۴۰). در مطالعه ویدمن و همکاران (۱۹۷۷) نیز میانگین غلظت کورتیزول پلاسما در افراد مسن افزایش یافت، در حالی که چنین ارتباطی در افراد میان سال و جوان مشاهده نشد (۴۱). در مطالعه جاکوبس و همکاران (۱۹۸۴) که در رابطه با بررسی ارتباط سن و ترشح کورتیزول آزاد اداری در افراد مسن و میانسال که تحت فشارهای استرسی قرار گرفته اند انجام شد، افراد مسن نسبت به افراد میانسال، ترشح کورتیزول اداری بیشتری داشتند (۴۲). از آنجایی که در مطالعه حاضر تفاوت معنی داری بین گروه های مورد مطالعه از نظر میانگین سن، میانگین سن بارداری و شاخص توده بدنی مشاهده نشد و اکثر مطالعات با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت، نمی توان با قطعیت اظهار داشت که ارتباط معکوسی بین سن و شاخص توده بدنی با سطوح کورتیزول ادرار در افراد مبتلا به دیابت بارداری وجود دارد. از طرفی سطح ترشح کورتیزول، تنها تحت تأثیر عوامل جسمی از جمله سن و شاخص توده بدنی نمی باشد، بلکه عوامل دیگری از جمله وضعیت اقتصادی اجتماعی، مصرف داروهای همراه، تیپ شخصیتی، رژیم غذایی، فعالیت بدنی و استرس های روحی با اثر افزایشنده یا کاهشنده بر روی سایر عوامل، ترشح کورتیزول را تحت تأثیر خود قرار می دهند. بنابراین پیشنهاد می شود در مطالعات آتی این عوامل در اهداف مطالعه گنجانده شوند.

با توجه به همبستگی ذاتی سطح سرمی و اداری کورتیزول در افراد و با در نظر گرفتن متغیرهای سن و شاخص توده بدنی، برای به دست آوردن نتایج معتبرتر از آزمون آنالیز کواریانس چند متغیره استفاده شد که با کنترل اثر سن و شاخص توده بدنی مشخص

- Gagnon AJ, McDermott S, Rigol-Chachamovich J, Bandyopadhyay M, Stray-Pedersen B, Stewart D, et al. ROAM Collaboration. International migration and gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2011;25(6):575-92.
- Atashzadeh Shoredah F. Frequency diabetes and related causes in pregnant women referring to women's clinics and maternity hospitals of universities of medical sciences of Tehran during 2000-2001. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences* 2006;5(3):175-80.(Persian).
- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams obstetrics*. 21 st ed. New York: McGraw-Hill; 2001.P.1361-65.
- Kautzky-willer A, Bancher-Todesca D. Gestational diabetes. *Wien Med Wochenschr* 2003;153(21-22):478-84.
- Kremer CJ, Duff P. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(5): 1438-9.
- Rahimi M, Dinari Zh, Najafi F. Prevalence of gestational diabetes and risk factors in Kermanshah. *Journal of Kermanshah University of Medical Sciences* 2009;14(3).(Persian).
- Sayehmiri F, Bakhtiyari S, darvishi P, Sayehmiri K. Prevalence gestational diabete in Iran: systematic review and meta analysis. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility* 2013;15(40):16-23.(Persian).
- King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes care* 1998;21(Suppl 2):B9-13.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams obstetrics*. 22nd ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
- Arsalanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children pathophysiology and risk factors. *J pediatric Endocrinol Metab*. 2000;13(Suppl 6):1385-94.
- Larijani B, Hosain Nezhad A. Gestational Diabete. *Iranian Journal of Diabete and Metabolism* 2001;1(1):9-22. (Persian).
- Rudolph DL, McDuleye. Cortisol and effective to exercise. *J Sports Sci* 1998;16(2):121-8.
- Pedro DC, Howley ET, Artsell MH, Ashraf M, Younger MS. Metabolic effects of low cortisol during exercise in humans. *J Appl Physiol* 1998;84(3):939-47.
- Barglow P, Hatcher R, Berndt D, Phelps R. Psychosocial childbearing stress and metabolic control in pregnant diabetics. *J Nerv Ment Dis* 1985;173(10):615-20.
- MacGillivray MH, Bruck E, Voortess ML. Acute diabetic Ketoacidosis in children: role of the stress hormones. *Pediatr Res* 1981;15(2):99-106.
- Morrow LA, Morganroth GS, Herman WH, Bergman RN, Halter JB.. Effects of epinephrine on Insulin secretion and action in humans. *Diabetes*. 1993;42(2):307-15.
- Bjorntrop P, Holm G, Rsmmond R. Hypotalamic arousal, insulin resistance and type 2 diabetes melitus. *Diabete Med* 1999;16(5):373-83.
- Macho L, Kvetnansky R, Fickova N, Jezova D. Plasma levels of catecholamins, aldosteron, atrial natriuretic peptid and renin activity during immobilization stress in rats. *Stress: neuroendocrine and molecular approaches* 5th International symposium on catecholamines and other neurotransmitters in stress, *Stress: neuroendocrine and molecular approaches*; 1992; Gordon and Breach Science Publisher.
- Vandenberg RL, Sussmen KE, Vaughan GD. Effects of combined physical-anticipatory stress on carbohydrate-lipid metabolism in patient with diabetes mellitus. *Psychosomatics* 1967;8(1):16-9.
- Couch RM. Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in poorly controlled insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinologica*. 1992;127(12):115-17.
- Zarkovic M, Stefanova E, Ciric J, Denezi Z, kostic V, Sumarac-Dumanovic M, et al. Prolonged psychological stress sappreses cortisol. *Clin Endocrinol (oxf)* 2003; 59(6): 811-16.
- Drogleever Fortuyn HA, Van Broekhoven F, Span PN, Backstrom T, Zitman FG, Verkes RJ. Effects of PhD examination stress on allopregnanolone and cortisol plasma levels and peripheral benzodiazepine receptor density. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29(10): 1341-4.
- Buske-Kirschbaum A, Fischbach S, Rauh W, Hanker J, Hellhammer D. Inceased responsiveness of the hypothalamus- pituitary-adrenal (HPA) axis to stress in newborns with atopic disposition. *Psychoneuroendocrinology*.2004; 29(6): 705-11.
- 24.Sedaghat F, Rabie S, Rastmanesh R. Relationship between serum levels of cortisol and vitamin C in women with obesity. 8th Student Conference of Medical Sciences University of East; 2013.(Persian).
- American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006; 29(Suppl 1):4-22.
- Champaneri S, Xu X, Carnethon MR, Bertoni AG, Seeman T, DeSantis AS, et al. Diurnal salivary cortisol is associated with body mass index and waist circumference: the Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Obesity*. 2013;21(1):E56-63.
- Azizi M, Rahmaninia F, Mohebbi H, Azerbaijani M. The effect of physical activity on changes in cortisol concentrations and energy intake in lean and obese men. *Sport Biosciences* 2007; 1:57-73. (Persian)

28. Morineau G, Boudi A, Barka A, Gourmelen M, Degeilh F. Radioimmunoassay of cortisone in serum, urine, and saliva to assess the status of the Cortisol – cortisone shuttle. *Clin Chem* 1997; 43 (8 Pt 1):1397-407..
29. Paul M. Stewart, Abigall B, Sudhesh K, Penny MS. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (3):1022-8.
30. Marin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Bjorntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism* 1992;41(8):882– 886.
31. Fraser R, Ingram MC, Anderson NH, Morrison C, Davies E, Connell JM. Cortisol effects on body mass, blood pressure, and cholesterol in the general population. *Hypertension* 1999;33(6):1364-8.
32. Nasiri Rineh H, Khanpoor F. Study of the relationship cortisol and testosterone hormones, anthropometric indicators, liver enzymes and blood glucose in men. *Urmia Medical Journal* 2012;23(5):549-55.(Persian).
33. Rosmond R, Dallman MF. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83 (6):1853-60.
34. Westerbacka J, Yki-Jarvinen HV, Ekkavaara S. Body fat distribution and cortisol metabolism in healthy men: Enhanced 5 α -reductase and lower cortisol/cortisone metabolite ratios in men with fatty liver. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (10):4924-31..
35. Zarghami NA, Mohammadzadeh GH, Zahediasl S, Hosseinpanah F. Changes of Serum Leptin Levels in Healthy Women with Different Grades of Obesity and its Correlation with Hormonal and Anthropometric Factors. *Iranian Journal of endocrinology and Metabolism (IJEM)*. 2008;10(3).(Persian).
36. Oltmanns KM, Dodt B, Schultes B, Raspe HH, Schweiger U, Born J, et al. Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 2006;154(2):325-31.
37. Liu H, Bravata DM, Cabacchan J, Raffa H, Ryzen E. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(6):642-9.
38. Sherman B, Wysham W, Pfoh B. Age-Related Changes in the Circadian Rhythm of Plasma Cortisol in Man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(3):439-43.
39. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(7):2468-73.
40. Oxenkrug GF, Pomara N, McIntyre IM, Branconnier RJ, Stanley M, Gershon S. Aging and cortisol resistance to suppression by dexamethasone: a positive correlation. *Psychiatry Res* 1983;10(2):125-30.
41. Weidmann P, De Chatel R, Schiffmann A, Bachmann E, Beretta-Piccoli C, Reubi F, et al. Interrelations between age and plasma renin, aldosterone and cortisol, urinary catecholamines, and the body sodium/volume state in normal man. *Klin Wochenschr* 1977;55(15):725-33.
42. Jacobs S, Mason J, Kosten T, Brown S, Ostfeld A. Urinary-free cortisol excretion in relation to age in acutely stressed persons with depressive symptoms. *Psychosom Med* 1984;46(3):213-21.
43. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes- 2008. *Diabetes Care*; 2008; 31: S12-5.
44. Mirfeizi M, Asghari Jafar Abadi M, Shoghi M. Comparison of diagnostic fasting plasma glucose compared with 100 g oral glucose tolerance test in screening for gestational diabetes. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences* 2011;54(1):38-43. (Persian).
45. Mirfeizi M, Asghari Jafar Abadi M, Shoghi M. Comparison of diagnostic fasting plasma glucose compared with 100 g oral glucose tolerance test in screening for gestational diabetes. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences* 2011;54(1):38-43. (Persian).