

اثر حاملگی بر دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین

دکتر مسعود امینی^۱؛ دکتر فاطمه مستاجران؛ دکتر محبوبه فرمانی؛ دکتر اعظم السادات طباطبایی؛ دکتر مهرداد حسین پور

چکیده مقاله

مقدمه. دیابت شایعترین بیماری متابولیک در سراسر جهان بوده و سالانه افراد زیادی را در بر می‌گیرد. بررسی عوامل مرتبط با ایجاد این بیماری در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. هدف از انجام مطالعه حاضر نیز، بررسی ارتباط مستقل تعداد موارد حاملگی (پاریتی) با دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین (NIDDM) می‌باشد تا فرضیه وجود ارتباط مستقل مورد آزمون قرار گیرد.

روشها. این مطالعه از انواع مورد - شاهدهی و به صورت مقطعی در سال ۱۳۷۴ در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت. از بین بیماران دیابتی تحت نظر مرکز ۱۶۰ زن که اولاً ازدواج کرده بود و سابقه حاملگی داشتند و ثانیاً بالای ۳۰ سال داشتند، انتخاب شدند. برای گروه شاهد نیز از بین زنان سالم که از نظر سن با گروه آزمایش، تطابق (matching) داده شده بودند، تعداد ۱۶۰ زن انتخاب گردید. برای جمع‌آوری اطلاعات چک لیستی توسط مرکز تحقیقات غدد تهیه شد. اطلاعات بیماران شامل: سن، سن ازدواج، سن تشخیص دیابت، وزن و قد، سن یائسگی، سابقه فامیلی دیابت، تعداد حاملگی و سابقه وجود بیماریهایی از قبیل فشار خون، جمع‌آوری گردید. برای تجزیه و تحلیل از آزمون‌های کای - دو، آزمون t-test، آنالیز ویل کاکسون و آنالیز رگرسیون logistic استفاده شد. با توجه به نوع مطالعه، برای تخمین خطر نسبی کلی از خطر قابل انتساب (odds Ratio) کمک گرفته شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار محسوب شده و نتایج به صورت میانگین به همراه انحراف معیار گزارش گردیدند.

نتایج. در دو گروه تفاوت معنی‌داری در متغیر BMI دیده نشد، ولی مابین میانگین‌های پاریتی در اکثر گروه‌های سنی و در کل، اختلاف معنی‌داری دیده شد ($P < 0/05$). گروه مورد بیش از ۵۰ درصد افراد، پاریتی بیشتر از ۷ داشتند. از طرف دیگر، نتایج آزمون ویل کاکسون نشان می‌دهد که در گروه مورد، پاریتی به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد است ($P = 0/05$). دو گروه زنان مبتلا به NIDDM پاریتی به صورت معنی‌دار با سن ارتباط مثبت داشت ($r = 0/4$ ، $P = 0/002$) ولی رابطه‌ای بین BMI و پاریتی وجود نداشت. افزایش پاریتی باعث افزایش ریسک NIDDM می‌گردد ($OR = 0/72$).

بحث. مهمترین یافته این تحقیق عبارت است از افزایش خطر

NIDDM در اثر افزایش تعداد موارد حاملگی به صورتی که این اثر تحت تأثیر سن و BMI نمی‌باشد. این یافته می‌تواند ناشی از اثر حاملگی‌های متعدد بر انسولین باشد.

مقدمه

دیابت شایعترین بیماری متابولیک در سراسر جهان بوده و سالانه افراد زیادی را در بر می‌گیرد. بررسی عوامل مرتبط با ایجاد این بیماری در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. ارتباط پاریتی و احتمال بروز دیابت نیز در این مطالعات به چشم می‌خورد که در برخی احتمال بروز دیابت با افزایش تعداد موارد حاملگی اثبات شده (۱۳-۱) و در برخی از مطالعات نیز این ارتباط رد شده است (۲۶-۱۲) به نحوی که وجود یا عدم وجود این ارتباط هنوز به صورت مشکوک در نظر گرفته می‌شود.

در یکی از ابتدایی‌ترین مطالعات انجام شده توسط Pyke و همکاران (۲۷)، گزارش شده است که بروز دیابت در سنین میانسالی و بعد از آن ارتباط مستقیمی با تعداد بچه‌های زن (پاریتی) دارد. در مطالعات West (۲۸) و همکاران نیز در ۹ مطالعه این ارتباط وجود داشته ولی در ۱۴ مطالعه ارتباط بین پاریتی و دیابت غیر وابسته به انسولین رد شده است. در ۵ مطالعه انجام شده (۲۶ و ۱۴ و ۱-۳) برای بررسی اثرات پاریتی، اثرات سن و چاقی ثابت نگه داشته شده که در سه مطالعه اول ارتباط، مثبت و در مابقی منفی بوده است. در مطالعات اخیر انجام شده بر افراد مسلمان در شهر دارالسلام تانزانیا (۲۹) نیز افزایش پاریتی با افزایش شیوع دیابت ملیتوس همراه بوده است.

هدف از انجام مطالعه حاضر نیز، بررسی ارتباط مستقل تعداد موارد حاملگی (پاریتی) با دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین (NIDDM) می‌باشد تا فرضیه وجود ارتباط مستقل مورد آزمون قرار گیرد.

۱- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده امین، خیابان ابن سینا، اصفهان

این مطالعه که در سال ۱۳۷۴ در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت، از نوع مورد - شاهدی و به صورت مقطعی (Cross - sectional) بود.

بیمارانی که سابقه هیستریکتومی داشتند، از مطالعه خارج شدند. با استفاده از یک مطالعه رهبر (pilot study)، جمعیت نمونه ۱۶۰ نفر محاسبه گردید. این تعداد با استفاده از روش نمونه‌گیری غیراحتمالی (آسان) از بین بیماران مرکز انتخاب گردیدند. برای گروه شاهد نیز از بین زنان سالم که از نظر سن با گروه آزمایش، تطابق (matching) داده شده بودند، تعداد ۱۶۰ زن انتخاب گردید. این زنان از بین همراهان مراجعه‌کنندگان به درمانگاه عمومی بیمارستان امین دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که سابقه هیچ بیماری خاصی را نداشتند، انتخاب شدند.

پس از مشخص شدن افراد مورد بررسی، چک لیستی توسط مرکز تحقیقات غدد تهیه شده و با استفاده از پرسنل مرکز تحقیقات و کارورزان پزشکی، اطلاعات بیماران، شامل: سن، سن ازدواج، سن تشخیص دیابت، سن یائسگی، سابقه فامیلی دیابت، تعداد حاملگی و سابقه وجود بیماریهایی از قبیل فشار خون جمع‌آوری گردید. وزن بیماران با استفاده از یک ترازوی معمولی و قد آنها برحسب سانتی‌متر اندازه شد. در هنگام توزین، از بیماران خواسته می‌شد که با لباس سبک و راحت و بدون کفش بر روی ترازو قرار گیرند. با استفاده از فرمول‌های موجود، مقادیر BMI هر فرد اندازه‌گیری گردید. تشخیص دیابت بیماران براساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی (۳۰) انجام گرفت.

برای تجزیه و تحلیل متغیرهای دسته‌بندی شده از آزمون کای - دو و برای متغیرهای کمی پیوسته از آزمون t-test استفاده گردید. برای بررسی ارتباط بین متغیرها از آنالیز ویل کاکسون و از آنالیز رگرسیون لجستیک برای بررسی اثر متغیرها بر دیابت غیروابسته به انسولین استفاده شد. با توجه به نوع مطالعه، برای تخمین خطر نسبی کلی از خطر قابل انتساب (odds Ratio) کمک گرفته شد. تمام آزمونهای مطالعه به صورت

دو دامنه انجام گرفت. اطلاعات پس از جمع‌آوری توسط نرم‌افزار EPI-6 (۳۱) وارد کامپیوتر سازگار با IBM شد. سپس با نرم‌افزار SPSS (۳۲) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ در این مطالعه معنی‌دار محسوب گردید. نتایج به صورت میانگین به همراه انحراف معیار گزارش شد.

نتایج

در این مطالعه مقطعی، ۱۶۰ بیمار زن دیابتی غیروابسته به انسولین و ۱۶۰ زن گروه شاهد وارد مطالعه گردیدند. میانگین‌های اختصاصی سنی، BMI، پاریتی و شرح حال مثبت دیابت دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است. با توجه به نتایج جدول در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری در متغیر BMI دیده نشد، ولی مابین میانگین‌های پاریتی در اکثر گروه‌های سنی و در کل، اختلاف معنی‌داری دیده شد. جدول ۲، توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه را برحسب تعداد حاملگی نشان می‌دهد. همچنان‌که در این جدول دیده می‌شود، تعداد افراد دیابتی پاریتی کمتر از ۳، ۲۲ نفر و برای افراد غیردیابتی ۲۳ نفر بود و این در حالی است که در گروه مورد بیش از ۵۰ درصد افراد، پاریتی بیشتر از ۷ داشتند.

از طرف دیگر، نتایج آزمون ویل کاکسون نشان می‌دهد که در گروه مورد، پاریتی به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد است ($P=0/05$). گروه زنان مبتلا به NIDDM پاریتی به صورت معنی‌دار با سن ارتباط مثبت داشت ($r=0/4$ ، $P=0/002$) ولی رابطه‌ای بین BMI و پاریتی وجود نداشت. برای ارزیابی اثرات منفرد پاریتی بر ایجاد NIDDM از آنالیز رگرسیون لجستیک استفاده شد (جدول ۳). در این مدل آماری عوامل: سن، BMI و شرح حال مثبت فامیلی پاریتی به صورت جداگانه وارد تجزیه و تحلیل شده و اثرات مستقل هر یک در

جدول شماره ۱. تعداد حاملگی، BMI و شرح حال فامیلی افراد مورد مطالعه براساس سن (انحراف معیار \pm میانگین)

گروه سنی	تعداد		تعداد حاملگی		BMI		درصد شرح حال فامیلی مثبت
	مورد	شاهد	مورد	شاهد	مورد	شاهد	
۲۰-۲۹	۲۲	۲۲	۲/۵ \pm ۱/۶۶	۵/۰۸ \pm ۲/۱۲*	۲۶/۶ \pm ۵/۳	۲۸/۹۵ \pm ۲/۹	۹/۳
۳۰-۳۹	۲۲	۵۲	۲/۲۵ \pm ۱/۶	۶/۳۷ \pm ۲/۴۹	۲۷/۶۷ \pm ۵/۰۷	۲۷/۹۵ \pm ۲/۲۳	۲/۳
۴۰-۴۹	۲۷	۲۸	۶/۶۳ \pm ۲/۰۷	۷/۲ \pm ۲	۶۷/۰۴ \pm ۲/۲	۲۸/۹۵ \pm ۲/۹۲	۲۸/۶
۵۰-۵۹	۲۳	۲۸	۵/۵ \pm ۲/۳۵	۹/۶۲ \pm ۲/۵*	۲۶/۳ \pm ۹/۳	۲۶/۶۲ \pm ۲/۵	۱۶/۷
>۷۰	۱۳	۶	۶/۳۳ \pm ۰/۵	۱۰/۶ \pm ۲/۷	۲۳/۵ \pm ۲/۸	۲۲/۶۶ \pm ۵/۷۸	۵۰
جمع	۱۶۰	۱۶۰	۳/۹ \pm ۲/۲	۷/۱۸ \pm ۲/۹۸	۲۶/۹۹ \pm ۵/۵	۲۷/۹۷ \pm ۲/۲	

* : تفاوت با گروه مورد ($P < 0/05$)

اثر حاملگی بر دیابت شیرین

مابین پاریتی و NIDDM ارتباطی وجود ندارد. در مطالعه Manson و همکاران (۳۴) نیز نتایج مشابهی ارائه شده است. در مقابل، در مطالعه انجام شده توسط Simmons (۳۵) در سال ۱۹۹۲ شانس دیابت نوع دوم با افزایش پاریتی افزایش می‌یابد. در سایر مطالعات انجام شده نیز نتایج مشابه دیده می‌شود (۳۶-۳۷).

در توجیه این رابطه نیز تئوریهای مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است که عبارتند از:

الف - اثرات ژنتیکی. در این تئوری، به نظر می‌رسد که ژن یا ژنهایی که باعث ایجاد دیابت می‌گردند، باعث افزایش توانایی لقاح (Fertility) می‌گردد (۳۸). براساس این تئوری، درصد شرح حال مثبت فامیلی دیابت با افزایش تعداد حاملگی‌ها، ارتباط مستقیم دارد. لیکن امروزه این فرضیه دیگر طرفداران زیادی ندارد.

ب - اثرات حاملگی مکرر. در فرضیه دوم، تغییرات ایجاد شده در حاملگی‌های متوالی به عنوان مهم‌ترین عامل ارتباط پاریتی با NIDDM معرفی می‌شوند. حاملگی طبیعی اثرات زیادی بر متابولیسم انسولین در زن خواهد گذاشت و با پیشرفت حاملگی به صورت همزمان، ترشح پایه و تحریک شده انسولین افزایش می‌یابد و در مراحل آخر حاملگی، مقاومت گیرنده‌های انسولینی ایجاد می‌شود (۳۹-۴۰). از طرفی با افزایش رشد جفت، میزان تخریب انسولین (۳۸) نیز در این بافت افزایش می‌یابد.

بنابراین در طی هر حاملگی، مادر دچار افزایش مقاومت به انسولین و افزایش جبرانی ترشح انسولین می‌گردد و شاید در حاملگیهای متعدد، این اثر باعث افزایش خطر ابتلا به دیابت در افراد مستعد گردد.

در مجموع به نظر می‌رسد که اگر ارتباط بین پاریتی و ایجاد NIDDM کاملاً اثبات گردد، توجه به گرایش‌های تنظیم خانواده بتواند در کاهش این بیماری مهم متابولیک مهم باشد.

جدول شماره ۲. توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه برحسب تعداد حاملگی

تعداد حاملگی	گروه شاهد	گروه مورد
۱	۶	۴
۲-۳	۳۷	۱۸
۴-۶	۳۷	۵۲
۷-۹	۳۷	۵۷
>۹	۵	۲۰
جمع	۱۳۰	۱۶۰

NIDDM بررسی گردید. وقتی مقادیر پاریتی از اثر متغیرهای سن و BMI حفظ گردید، مشاهده شد که افزایش پاریتی باعث افزایش ریسک NIDDM گردید (OR=۰/۷۲).

جدول شماره ۳. مقادیر خطر نسبی بیماران غیروابسته به انسولین براساس پاریتی و سایر عوامل و در زنان مورد مطالعه

Age (سن)	Coefficien	OR(95%CI)
BMI	۰/۰۱۳	۱/۰۱ (۰/۹۹-۱/۰۳)
Parity (پاریتی)	-۰/۳۲	۰/۷۲ (۰/۶۳-۰/۸۱)*
Constant	۲/۶۳	

ψ -CI = Confidence interval P < ۰/۰۱ P = ۰/۰۲

بحث

مهمترین یافته این تحقیق عبارت است از افزایش خطر NIDDM در اثر افزایش تعداد موارد حاملگی به صورتی که این اثر تحت تأثیر سن و BMI نمی‌باشد. مطالعات مختلف انجام شده توسط سایر پژوهشگران نیز نتایج کاملاً متفاوتی در این مورد ارائه نموده‌اند. نتایج مطالعه Collin و همکاران (۳۳) در سال ۱۹۹۱ نشان می‌دهد که

منابع

1. Martin FIR, Hopper JL, Dean B, Campbell DG, Hammond P. Glucose tolerance and mortality in diabetes mellitus in Maltese born residents of victoria, Med J Aust, 1984; 141: 93-7.
2. Kritz Siverstein Dd, Barrett Connor E, Wingard DL. The effect of parity on the later development of noninsulin dependent diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. N Engl J Med, 1989, 321: 1214-9.
3. O'sullivan JB, Gordon T. Childbearing and diabetes mellitus. Washington, DC, National center for health statistics. Vital and health statistics, 1966 (Publication no. 1000, series 11, no. 21).
4. Pyke DA. Parity and the incidence of diabetes. Lancet 1956; 1: 818-21.
5. Fitzgerald MG, Malins JM, O'sullivan DJ, Wall M. The effect of sex and parity on the incidence of diabetes mellitus. Q J Med, 1961; 117: 57-70.
6. Dreytuss F, Abramov A, Peritz EA. A comparison of the number of pregnancies up to the age of 45 in diabetic and nondiabetic women. Isr J Med sci 1972; 8: 1953-5.
7. MCFadzean AJS, Yeung R. Diabetes among the chinese in Hong kong. Diabetes, 1986; 17: 219-28.

8. Middleton GD, Caird FI. Parity and diabetes mellitus. *Br J Prev Soc Med*; 22: 100-4.
9. Pyke DA, Watley GH. Diabetes in Trinidad. *West indian Med J*, 1962; 11-22.
10. West KM, Kalbfleisch JM. Glucose tolerance, nutrition diabetes in urugh venezuela, Malaya, and East pakistan. *Diabetes*, 1966; 15: 9-18.
11. Prior IAM, Davidson F. The epidemiology of diabetes in polynesians and Europeans in New Zealand and the pacific. *N Z Med J* 1966; 65: 375-83.
12. Gupta OP, Dave SK, Gupta PS, et al. Aetiological factors in the prevalence of diabetes in urban and rural populations in India. in: Baba S, Goto Y, Fukui L, editors. *Diabetes mellitus in Asia*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1976: 23-4.
13. Munro HN, Eaton JC, Glen A. Survey of a Scottish diabetic clinic: a study of the etiology of diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol* 1949, 9; 48-78.
14. Boyko EJ, Alderman BW, Keane EM, Baron AE. Effects of childbearing on glucose tolerance and NIDDM prevalence. *Diabetes Care*, 1990; 13: 848-54.
15. Jackson WPU. Is pregnancy diabetogenic *Lancet*, 1961; 2:1369-72.
16. Vinke B, Nagetsmit WF, van Buchem FSP, Smid LI. Some statistical investigations in diabetes mellitus. *Diabetes*, 1959; 8: 100-4.
17. O'sullivan JB, Williams RF, McDonald GW. The prevalence of diabetes mellitus and related variables: a population study in sudbury, Massachusetts. *J Chronic Dis*, 1967; 20: 535-43.
18. Seftel HC. Diabetes in the Johannesburg African. *Leech*, 1964; 34: 82-7.
19. West KM, Kalbfleisch JM. Diabetes in central America. *Diabetes*, 1970; 19: 656-63.
20. Lunell NO. Intravenous glucose tolerance in women with previously complicated pregnancies. *Acta obstet Gynecol Scand*, 1966; 45 Suppl 4: 1-8.
21. Zimmet P, Arblaster M, Thoma K. The effect of westernization on native populations: studies on a micronesia community with a high diabetes prevalence. *Aust N Z J Med*, 1978; 8: 141-6.
22. Sicree RA, Hoet JJ, Zimmet P, King HOM, Coventry JS. The association of noninsulin dependent diabetes with parity and still birth occurrence amongst five pacific populations. *Diabetes Res Clin pract* 1986; 2: 113-22.
23. Keen H. The Bedford survey: a critique of methods and findings. *Proc R Soc Med*, 1964; 57: 200-2.
24. Zimmet P, Sehuka A, Collins J, Currie P, Wicking J, Deboer W. Diabetes mellitus in an urbanized, isolated polynesian population: the Funafuti study. *Diabetes*, 1977; 26: 1101-8.
25. Bartha GW, Bur ch TA, Bennett PH. Hyperglycemia in washoe and Northern palute indians. *Diabetes*, 1973; 22:58-62.
26. Collins VR, Dowse GK, Zimmet PZ. Evidence against association between parity and NIDDM from five population groups. *Diabetes care* 1991; 14: 975-81.
27. Pyke DA. Parity and the incidence of diabetes. *Lancet*, 1956; 270: 818-21.
28. West KM. *Epidemiology of diabetes and its vascular lesions*. New York: Elsevier. 1978; 221-4.
29. Swai AB, McLarty DC. Diabetes and impaired glucose tolerance in an asian community in Tanzania. *Diabetes Res Clin. pract.* 1990 Mar; 8(3): 227-34.
30. Diabetes mellitus: report of a who study Group Who Tech Rep Ser 1985, 727; 1-113.
31. World Health Organization EPI info package. Ver 6.04 Jul 1996
32. SPSS inc. SPSS package .Ver 6. Jun 1993
33. Collins VR, Dowse GK, Zimmet PZ. Evidence against association between parity and NIDDM from five population groups. *Diabetes care*. 1991 Nov; 14(11): 975-81.
34. Manson JE; Rimm EB. parity and incidence of non insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med*, 1992; Jul; 93(1): 13-18.
35. Simmons D, Parity ethnic group and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabet Med*, 1992; oct; 9(8): 706-9.
36. Boyko EJ. The effect of parity on the later development of idabetes. *N Engl J.Med*. 1990; may 3; 322(18): 1320.
37. Evaldson GR. The grand multipara in modern obstetrics. *Gynecol obstet Invest*. 1990; 30(4): 217-23.
38. O'sullivan JB, Harris MI. Maternal diabetes in pregnancy. In: National Diabetes Data Group. *Diabetes in America: diabetes data compiled 1984*, Washington D.C: Government printing office, 1985; XX-1-XX-17.
39. Phleps RL, Metzger BE. Carbohydrate Metabolism in pregnancy. *Am J obstet Gynecol*, 1981; 140 : 730 - 6.
40. Van Assche. A morphological study of the endocrine pancreas in human pregnancy, *J Clin, Endocrinol Metab*, 1981; 52: 937-41.