

معیارهای نوین بررسی وضعیت گلوکز در فائدهای باردار

حسن بیات - آزمایشگاه سینا

(این نوشته در مجله‌ی تشخیص آبان ۹۰ چاپ شده است)

غربالگری GDM بر این فرض بنا شده است که درمان این وضعیت به کاهش گرفتاری‌های مادر یا جنین می‌انجامد. نزدیک به ۵۰ سال پیش کارهای پیش‌تازانه‌ی John O'Sullivan و Clair Mahan به برقراری آستانه‌های تشخیصی برای GDM با انجام آزمایش تحمل گلوکز خوراکی ۳ ساعته انجامید. این معیارها به شکل اصلی یا به شکل‌های تغییر یافته در بسیاری از کشورها از به کار گرفته می‌شوند. همچنین معیارهایی از سوی سازمان‌های دیگر (مانند WHO^۱ و IDF) پیشنهاد شده و به کار بسته می‌شود.

آستانه‌های تشخیص GDM از برخی سازمان‌ها تا سال ۲۰۱۰

آستانه‌های غلظت پلاسمایی گلوکز (mg/dL)					
ساعت ۳	ساعت ۲	ساعت ۱	ناشتا	مقدار گلوکز	سازمان
۱۴۰	۱۵۵	۱۸۰	۹۵	۱۰۰ گرم	ADA
۱۴۵	۱۶۵	۱۹۰	۱۰۵	۷۵ گرم	ACOG
-	۱۴۰	-	۱۲۶	۷۵ گرم	WHO

از مدت‌ها پیش پزشکان زنان- زایمان و دیابت‌شناسان پی برده‌اند که برای تشخیص GDM به رویکردی گواه‌بنیاد^۲ تر و مطمئن‌تر از معیارهای موجود نیاز است. به باور گروهی از صاحب‌نظران، معیارهای کنونی بسیار محافظه‌کارانه هستند و افزایش گلوکز در مقدارهایی کمتر از آستانه‌های این معیارها، به پی‌آمدهای ناگوار پیش از زایمان می‌انجامد. همچنین افزایش چاقی، دیابت نوع ۲، و دیگر آشفتگی‌های متابولیک در گروه‌های سنی جوان، بر اهمیت مراقبت از گلوکز در دوره‌ی بارداری و پس از آن افزوده است. از کاستی‌های بهره‌گیری از این معیارها این است که:

- این معیارها بر اساس احتمال ابتلای مادر به دیابت نوع ۲ پس از بارداری تعیین شده‌اند، و هدف

^۱International Diabetes Federation
^۲Evidence based

اصلی آن‌ها شناسایی پی‌آمدهای ناگوار بارداری پیش از زایمان نبوده است (آزمایش تحمل گلوکز ۳ ساعته)؛

- از معیارهای مربوط به افراد غیرباردار به دست آمده‌اند (آزمایش تحمل گلوکز ۲ ساعته به روش WHO)؛
- خیلی از آن‌ها بر پایه‌ی داده‌های نه چندان محکم (بیشتر بر اساس نظر کارشناسان) هستند، گاهی بر اساس بایدهای اقتصادی هستند، و گاهگاهی نیز با نگاه به آسان بودن معیارها بنا شده‌اند.
- معیارهای O'Sullivan در برخی از کشورها به صورت تغییر یافته به کار گرفته می‌شوند، در حالی که این روش‌های تغییر یافته در هیچ مطالعه‌ی تصادفی‌یی به عنوان بهترین روش شناخته نشده‌اند.
- معیارهای O'Sullivan بر اساس روش‌های قدیمی سنجش گلوکز بنا شده‌اند، در حالی که روش‌های سنجش گلوکز از آن زمانتا کنون دگرگونی‌های بسیار داشته‌اند؛ از اندازه‌گیری گلوکز در خون کامل تا روش‌های آنزیمی و دستگاه‌های اتوماتیک کنونی برای سرم یا پلاسما.
- به کار گرفتن معیارهای تشخیصی گوناگون در بیمارستان‌ها یا کشورهای گوناگون، سبب می‌شود که مقایسه‌ی نتیجه‌ها ناممکن باشد.

نمای آشفته‌ی تشخیص GDM، انجمن بین‌المللی گروه‌های کاوش بر روی دیابت و بارداری^۳ (IADPSG) را بر آن داشت تا برای بهبود این وضعیت تلاش کند. IADPSG یک سازمان فراگیر است که در سال ۱۹۹۸ برای آسانسازی همکاری بین گروه‌های منطقه‌ای و ملی که بر روی دیابت و بارداری کار می‌کنند تشکیل شده است. در سال ۲۰۰۸ گروه ویژه‌ای از صاحب‌نظران را از دانشگاه‌ها و سازمان‌های گوناگون سراسر جهان برگزید تا به بررسی پژوهش‌های انجام شده در باره‌ی دیابت و بارداری، به ویژه پژوهشی به نام «افزایش گلوکز خون و پی‌آمدهای ناگوار بارداری»^۴ (HAPO)، بپردازند و بر اساس آن‌ها، راهکاری برای ارائه‌ی معیارهایی بهتر برای تشخیص GDM بیابند. از گردهم آمدن صاحب‌نظران فراوان از کشورهای گوناگون، این انتظار می‌رفت که پیشنهاد‌های این کارگروه به عنوان پایه‌ای برای بنا کردن معیارهایی جهان‌پذیر برای تشخیص و طبقه‌بندی دیابت در بارداری به کار آید.

مطالعه‌ی HAPO

اگرچه پزشکان و محققان به خوبی از مشکل‌های بهره‌گیری از روش‌های تشخیصی گوناگون آگاه بودند، اما تا پیش از انتشار پژوهش HAPO کارآزمایی بالینی مناسبی در دست نبود که از چنان وسعت و اندازه‌ای برخوردار باشد که گواه^۵ بنیادینی را فراهم کند که IADPSG بتواند معیارهای فراگیر خود را بر آن بنا کند.

در پژوهش‌های پیشین که برای بررسی وابستگی بین پی‌آمدهای ناگوار بارداری و GDM انجام شده بود، از معیارهای گوناگون برای تشخیص GDM بهره گرفته شده بود. مطالعه‌ی HAPO نخستین پژوهشی بود که در آن وابستگی بین گلوکز مادر و پی‌آمدهای بارداری بدون در نظر گرفتن تشخیص GDM بررسی شد؛ برای شرکت‌کنندگان هیچ غربالگری‌ای چه بر پایه‌ی ریسک فاکتورها و چه بر پایه‌ی GCT انجام نشد. در مطالعه‌ی HAPO رابطه‌ی انباشت چربی نوزادی با سطح گلوکز مادر و پپیئید^۶ در خون بند ناف بررسی شد، و از این راه فرضیه‌ی Pederson در باره‌ی

^۳International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
^۴Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes
^۵Evidence

وابستگی گلوکز خون مادر و هایپرانسولینمی جنینی با انباشت چربینوزادی بررسی شد. در سال ۱۹۵۲ Pederson فرض کرد که هایپرگلیسمی مادر به جنین منتقل می‌شود و سبب تولید و آزاد شدن مقدار زیاد انسولین در جنین می‌شود، و این هایپرانسولینمی علت نماهای گوناگون فتوپاتی دیابتی است؛ از جمله انباشت زیاد چربی بدنیکه ظاهر ویژه‌ای را به نوزاد می‌دهد.

هدف‌های مطالعه‌ی HAP0 عبارت بودند از ۱) آزمودن وابستگی گلوکز خون مادر با شاخص‌های آنتروپومتریک نوزادی (چین‌های پوستی، درصد چربی بدن)؛ و ۲) به دست دادن داده‌هایی در باره‌ی وابستگی هایپرانسولینمی جنینی (که با اندازه‌گیری پپتید β بند ناف تعیین شد) با تولد نوزادان بزرگتر و چاقتر. پیش‌بینی می‌شد که این مطالعه بتواند اطلاعاتی در باره‌ی رابطه‌ی بین گلوکز مادر و پی‌آمدهای ناگوار ویژه فراهم آورد که بر اساس آن‌ها بتوان معیار هایبجهان‌پذیر برای تشخیص و طبقه بندی GDM بنا کرد.

در این مطالعه رابطه‌ی بین خطر پی‌آمدهای ناگوار برای مادر، جنین، و کودکیبا سطح گلوکز خون مادر در سطح‌هایی پایینتر از آنچه که در دیابت آشکار^۱ و دیابت پیش از بارداری دیده می‌شود بررسی شد. این مطالعه بر روی یک گروه ناهمگون، چند ملیتی، چندفرهنگی، و دارای گوناگونی نژادی تشکیل شده از بیش از ۲۵۰۰۰ خانم باردار در ۱۵ مرکز و ۹ کشور انجام شد. برای شرکت کنندگان آزمایش تحمل گلوکز خوراکی ۷۵ گرمی استاندارد (OGTT) در فاصله‌ی هفته‌های ۲۴ تا ۳۲ بارداری (تا جایی که ممکن بود نزدیکتر به هفته‌ی ۲۸)، و اندازه‌گیری گلوکز پلاسمای ناشتا (FPG) در فاصله‌ی هفته‌های ۳۴ تا ۳۷ بارداری انجام شد. گروه مراقبت سلامتی از وضعیت گلوکز شرکت کنندگان بی‌خبر نگاه داشته می‌شدند مگر اینکه نتیجه‌ای از آستانه‌های از پیش تعیین شده گذر می‌کرد ($FPG \geq 105 \text{ mg/dL}$ ، $2\text{-hPG} \geq 200 \text{ mg/dL}$ ، یا هر یک از مقدارها کمتر از 45 mg/dL).

پی‌آمدهای اولیه‌ی مورد مطالعه عبارت بودند از وزن زایمان-نودمین صدک، زایمان سزارینی اولیه، هایپوگلیسمی بالینی نوزاد، و پپتید β بند ناف-نودمین صدک. پی‌آمدهای ثانویه‌ی مورد مطالعه عبارت بودند از پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، دیستوسی شانه/آسیب زایمان، هایپر بیلیروبینمی، و نیاز به مراقبت ویژه‌ی نوزادی.

با انجام پژوهش، محققان مطالعه‌ی HAP0 دریافتند که وابستگی پیوسته‌ی چشمگیری بین فراوانی همه‌ی پی‌آمدهای اولیه و ثانویه با گلوکز مادر وجود دارد. به عنوان مثال، با افزایش یک انحراف معیار از میانگین گروه در سطح FPG، hPG و 2-hPG ، خطر پی‌آمد اولیه‌ی وزن زایمان-نودمین صدک به ترتیب ۳۸٪، ۴۶٪، و ۳۸٪، و خطر پی‌آمد ثانویه‌ی زایمان پیش از ۳۷ هفته به ترتیب ۵٪، ۱۶٪، و ۱۸٪ افزایش داشت. از یافته‌هایشایان توجه یکی این بود که وابستگی‌های دیده شده حتماً در سطح‌های پایین گلوکز نیز برقرار بود و دیگر اینکه این وابستگی بین مرکزهای گوناگون متفاوت نبود؛ یکسانی وابستگی در مرکزهای گوناگون این پیام را در بر داشت که نتیجه‌ها را به همه‌ی مرکزها گسترش داد و از آن‌ها به طور جهانی برای بنا کردن معیارهای پی‌آمد-بنیاد^۲ برای ارزیابی متابولیسم گلوکز در بارداری بهره برد. Orica

به بیان نویسندگان مطالعه‌ی HAP0: "به طور خلاصه، مطالعه‌ی HAP0 «پیوند گمشده» بین گلوکز خون مادر، پاسخ انسولینی جنین، و رشد نوزاد، به ویژه انباشت چربی نوزادی، را فراهم کرد و به این ترتیب تاییدی بر این نکته شد که فرضیه‌ی Pederson تنها به دیابت آشکار محدود نیست، بلکه در باره‌ی تمام گستره‌ی گلوکز خون مادر درست است."

¹Overt diabetes
²Outcome-based

برای بسیاری از کسانی که در این زمینه فعالیت داشتند، انتشار گزارش مطالعه‌ی HAPO همان لحظه‌ی "یافتیم" ای بود که دهه‌ها به دنبال آن بودند. نشان داده شده بود که سطح گلوکز مادر در آزمایش OGTT در سه ماهه‌ی سوم بارداری در سطح‌هایی پایینتر از آستانه‌هایی که تا پیش از آن بی‌خطر انگاشته می‌شد به روشنی با اندازه‌ی نوزاد، وزن، و بسیاری از عامل‌های دیگر بستگی دارد. به گفته‌ی Gabbe رییس کمیته‌ی پایش ایمنی داده‌های مطالعه‌ی HAPO و یکی از عضوهای ارشد گروه نویسندگان IADPSG: "دیدن چنین رابطه‌ی بین گلوکز مادر و پی‌آمدهای بچه بسیار هیجان‌انگیز بود".

مطالعه‌های دیگر

اطلاعات به دست آمده از بسیاری از مطالعه‌های دیگر با مطالعه‌ی HAPO هماهنگی داشتند. به عنوان نمونه، در مطالعه‌ی Pettitt و همکاران بر روی سرخپوستان پیماییده شده که سطح گلوکز مادر ۲ ساعت پس از ۷۵ گرم گلوکز با پی‌آمدهای ناگوار بارداری (LGA^۱ و سزارین) رابطه‌ی پیوسته دارد. بررسی انجام شده در دانمارک بر روی خانم‌های باردار دارای عدم تحمل خفیف گلوکز بدون GDM نشان داد که بین گلوکز ۲ ساعته‌ی مادر و زایمان سزارینی، زایمان خودبخود زودرس، دیستوسی‌شانه، و ماکروزومی یک رابطه‌ی خطی وجود دارد. در همان مطالعه یک رابطه‌ی خطی بین گلوکز ناشتای مادر و ماکروزومی دیده شد. مطالعه‌ی ۳ بیمارستانی تورنتو رابطه‌ی پیوسته بین گلوکز مادر و پی‌آمدهای ناگوار را نشان داد.

با ادامه دادن پژوهش‌ها به ارزیابی کودکان در سال‌های پس از تولد، گواه‌های فزاینده‌ای به دست می‌آید که نشان می‌دهد اندازه‌ی بزرگ نوزاد هنگام زایمان با احتمال انباشت چربی در ادامه‌ی زندگی و تغییراتی در متابولیسم گلوکز و کارکرد سلول‌های β بستگی دارد. خطرهای بلندمدت وابسته به ماکروزومی در بچه‌های به دنیا آمده از مادران مبتلا به GDM عبارتند از افزایش وزن و عامل‌های متابولیکی‌ای که ممکن است خطر بیماری‌های قلبی-عروقی را افزایش دهند. یافته‌های مطالعه‌ی سرخپوستان پیماییده شده که یک رابطه‌ی مستقیم بین گلوکز خون مادر (در حدود دیده شده در مطالعه‌ی HAPO) و وزن نسبی و درجه‌ی تحمل گلوکز کودک در بلند مدت وجود دارد، و همچنین گلوکز خون مادر یک عامل خطر برای ابتلای فرزندان دختر به دیابت یا GDM در دوره‌ی بارداری‌ایشان است. در بررسی انجام شده به وسیله‌ی Hillieri و همکاران دیده شد که انباشت چربی در فرزندان به طور قابل ملاحظه‌ای با گلوکز خون مادر بستگی دارد. همین مطالعه نشان می‌دهد که هایپرگلیسمی بارداری، چه با وزن زایمان بالا همراه باشد یا نباشد، با چاقی و عدم تحمل گلوکز در ادامه‌ی زندگی کودک بستگی دارد. (این یافته‌ها نشان می‌دهد که می‌توان نتیجه‌های مشابهی را در فرزندان مطالعه‌ی HAPO نیز انتظار داشت.)

ربط دادن تشفیص و درمان

اگرچه یافته‌های مطالعه‌ی HAPO جالب بود اما بدون دو کارآزمایی بالینی چندمرکزی دیگر که تقریباً همزمان با مطالعه‌ی HAPO انجام شد نمی‌توانست امکان کافی برای دست‌انکاران فراهم کند که بتوانند توصیه‌های تشخیصی ویژه ارائه دهند. یکی از این دو مطالعه در امریکا^۲ به وسیله‌ی Growth و همکارانش و دیگری در استرالیا^۱ به وسیله‌ی

^۱Large for gestational age

^۲Landon MB et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009;361:1339-1348

Landon و همکارانش انجام شد. در مطالعه‌ی Growther و همکارانش برای شناسایی مبتلایان به GDM، از معیار WHO (یعنی OGTT 75-g 2-h) بهره گرفته شد و در مطالعه‌ی Landon و همکارانش از OGTT 100-g 3-h استفاده شد. در این دو کارآزمایی تصادفی کنترل شده، درمان فعال در برابر مراقبت استاندارد برای GDM بررسی شد. انجام درمان در هر دو مطالعه (که به طور اولیه عبارت بود از تعدیل تغذیه/شیوه‌ی زندگی) به کاهش هر سه مورد وزن زایمان، زایمان‌های LGA، و پره‌اکلامپسی انجامید. اگرچه این دو مطالعه پی‌آمدها و آستانه‌های تشخیصی کمی متفاوت با مطالعه‌ی HAPO را در نظر داشتند، اما هر دو نشان دادند که درمان دیابت‌های مشکوک، به کاهش میزان خطرات در هردوی مادر و فرزند می‌انجامد. اگرچه سطح‌های گلوکز مورد نظر در این مطالعه‌ها کاملاً با مطالعه‌ی HAPO یکسان نبود اما بین آن‌ها همپوشانی فراوانی وجود داشت. با توجه به این‌ها، کارگروه ADPSG نتیجه گرفت که "اگرچه نتیجه‌های این دو مطالعه به طور مستقیم با مطالعه‌ی HAPO قابل مقایسه نیستند اما به مقدار زیادی مکمل یکدیگر هستند."

توصیه‌های ADPSG برای شناسایی و تشفیص GDM و دیابت آشکار در بارداری

از آنجایی که در مطالعه‌ی HAPO وابستگی بین گلوکز مادر و پی‌آمدها پیوسته بود و هیچ آستانه‌ی روشنی وجود نداشت که در آن خطرها افزایش یا کاهش یابند، بنا بر این، گروه کارشناسی ADPSG نتیجه گرفت که برای ترجمه‌ی نتیجه‌ی مطالعه‌ی HAPO به عملکرد بالینی به یک توافق نیاز است. کارگروه ADPSG پس بحث و بررسی‌های فراوان، نسبت شانس ۱/۷۵ نسبت به میانگین گروه مورد مطالعه‌ی HAPO را برای تعیین آستانه‌های FPG، I-hPG و 2-hPG برگزید. همچنین بحث‌هایی شد که آیا هر سه مقدار گلوکز ناشتا، ۱ ساعت و ۲ ساعت لازم هستند یا نه. در مطالعه‌ی HAPO در ۱۱/۱٪ افراد تنها یکی از سه نتیجه، در ۳/۹٪ افراد دوتا از نتیجه‌ها، و در ۱/۱٪ افراد هر سه نتیجه افزایش یافته بودند. اندازمگیری FPG به تنهایی فقط ۸/۳٪ شرکت کنندگان در مطالعه‌ی HAPO را به عنوان مبتلا به GDM شناسایی می‌کرد. افزودن اندازمگیری I-hPG این تعداد را به ۱۴٪، و افزودن 2-hPG تعداد را به ۱۶/۱٪ افزایش می‌داد. کارگروه ADPSG نتیجه گرفت که هیچ یک از این سه نتیجه به تنهایی کافی نیست و هر کدام اطلاعات پیش‌آگهی دهنده‌ی مستقلی را فراهم می‌کنند. در واقع آنچنان که در گزارش مطالعه‌ی HAPO آمده است "هیچ یک از اندازمگیری‌های گلوکز بر دیگری برتری ندارد، و این مطرح کننده‌ی آن است که جریان مواد مغذی در خون مادر چه در حالت ناشتا و چه پس از غذا با رشد جنینی بستگی دارند."

توصیه‌های تشخیصی ADPSG در تابلوی ۱ آورده شده است. آستانه‌های ارائه شده بر اساس مدل‌های کاملن تعدیل شده‌ی رگرسیون لجستیک حساب شده‌اند و مقدارهایی از سطح گلوکز هستند که در آن‌ها شانس وزن زایمان <نودمین صدک، پیتید [بند ناف <نودمین صدک، و درصد چربی بدن <نودمین صدک، ۱/۷۵ برابر شانس برآورد شده برای این پی‌آمدها در مقدارهای متوسط گروه مطالعه‌ی HAPO است. برای رسیدن به تشفیص GDM باید دست کم یکی از ۳ نتیجه‌ی OGTT 75-g به این آستانه‌ها رسیده یا از آن‌ها گذشته باشد.

^۱ Crowther CA et al; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477-2486

تشخیص GDM:	
آزمایش	آستانه‌ی سطح گلوکز* (mg/dL)
FPG	۹۲
1-h PG	۱۸۰
2-h PG	۱۵۳

تشخیص دیابت آشکار در بارداری	
آزمایش	آستانه‌ی سطح گلوکز (mg/dL)
$126 \leq \text{FPG}^{\dagger}$ $\text{AIC}^{\dagger} \leq 6.5\%$ (روش استاندارد شده‌ی DCCT/UKPDS) $126 \leq \text{RPG} + \text{تایید}^{\#}$	

* برای تشخیص GDM یکی یا بیشتر از نتیجه‌های به دست آمده در آزمایش OGTT 75-g باید برابر یا بالاتر از این آستانه‌ها باشد. † برای تشخیص دیابت آشکار در بارداری باید یکی از این دو معیار وجود داشته باشد. ‡ اگر آزمایش انجام شده اندازه‌گیری گلوکز پلاسمای تصادفی است، باید تشخیص احتمالی اولیه با یکی از آزمایش‌های FPG یا AIC (با یک روش استاندارد شده به وسیله‌ی DCCT/UKPDS) تایید شود.

بیانیه‌ی IADPSG همچنین بر شناسایی دیابت آشکار مربوط به پیش از بارداری که ناشناخته مانده است تاکید می‌کند، زیرا خطر پی‌آمدهای وابسته به دیابت در این افراد بالاتر است. برای مدت‌های طولانی، GDM به صورت "هر درجه‌ای از عدم تحمل گلوکز که در بارداری روی می‌دهد یا برای اولین بار در بارداری شناخته می‌شود" تعریف شده بود (تعریف کنفرانس/کارگاه بین‌المللی GDM)، بدون در نظر گرفتن این احتمال که ممکن است عدم تحمل گلوکز مربوط به پیش از بارداری باشد که ناشناخته مانده است یا همزمان با بارداری شروع شده باشد. با در نظر گرفتن این واقعیت که اپیدمی‌های رو به گسترش چاقی و دیابت افزایش زنان جوان مبتلا به دیابت نوع ۲ را در پی دارد، انتظار می‌رود تعداد دیابتی‌هایی که پیش از بارداری شناخته نشده‌اند رو به افزایش باشد. نیاز به شناسایی این خانم‌ها و بررسی خطرهای پیش‌زایمانی در آن‌ها، که ممکن است ویژه‌ی درجه‌ی بالاتر هایپرگلاسمی در ایشان باشد، روز به روز اهمیت بیشتری می‌یابد. در بررسی‌های کارگروه IADPSG مواردی گوناگونی در باره‌ی شناسایی این گروه مطرح شد:

- افزایش آنومالی‌های مادرزادی در بچه‌ها؛
- خطر درگیری‌های دیابتی که به درمان در دوره‌ی بارداری نیاز دارند (نفروپاتی و رتینوپاتی)؛
- نیاز به درمان سریع و پیگیری نزدیک در طول بارداری برای اطمینان از اصلاح شدن گلوکز خون؛
- نیاز به تایید و درمان مناسب دیابت پس از زایمان.

بیانیه‌ی IADPSG توصیه می‌کند که در اولین ویزیت خانم‌های باردار، ایشان را از نظر دیابت آشکار (شناخته نشده پیش از بارداری) با اندازه‌گیری FPG، RPG یا AIC بررسی کرد. اگرچه تعداد زیادی از عضوهای کارگروه IADPSG تمایل داشتند که $\text{AIC} \leq 6.5\%$ را به عنوان یک آزمایش تک برای تشخیص این گروه توصیه کنند، اما با در نظر

گرفتن این که نتیجه‌ی AICG تنها زمانی ارزش دارد که این آزمایش در یک آزمایشگاه استاندارد شده به وسیله‌ی DCCT/UKPDS^{۱۱} انجام شود، و نیز گرانی این آزمایش و شیوع واریانت‌هایی از هموگلوبین که سبب خطا در آزمایش می‌شوند در برخی از منطقه‌ها، کارگروه از این تصمیم خودداری کرد.

❖ زمان اولین آزمایش برای دیابت آشکار

بسیار بجاست که در بارداری تا جایی که ممکن است دیابت آشکار را زودتر شناسایی کرد تا این امکان فراهم شود که بتوان پی‌آمدهای بارداری را مطلوب کرد. البته چنانچه بیمار تا هفته‌ی ۲۴ بارداری آزمایش نشده است، آزمایش ابتدایی برای دیابت آشکار باید با OGTT 75-g ادامه یابد.

❖ نتیجه‌های نامعین در آزمایش ابتدایی برای دیابت آشکار

گزارش شده است که بالا بودن FPG در سه‌ماهه‌ی اول بارداری (در حدودی کمتر از آستانه‌ی تشخیص دیابت آشکار) با افزایش احتمال GDM در ادامه‌ی بارداری و افزایش پی‌آمدهای ناگوار بستگی دارد. از آنجایی که بررسی‌های کافی در باره‌ی سودمندی انجام آزمایش‌های وسیع برای شناسایی و درمان GDM پیش از فاصله‌ی هفته‌های ۲۴ تا ۲۸ انجام نشده است، IADPSG انجام OGTT پیش از هفته‌های ۲۴ تا ۲۸ را توصیه نمی‌کند. اما توصیه می‌کند که $FPG \leq 92$ در ابتدای بارداری به عنوان GDM در نظر گرفته شود.

فلاصه‌ی راهکار IADPSG برای شناسایی اختلال گلوکز در بارداری

راهکار کلی توصیه شده به وسیله‌ی IADPSG در تابلوی شماره ۲ آورده شده است. دو مرحله‌ی جداگانه در این راهکار گنجانده شده است. نخستین گام در این راهکار عبارت است شناسایی خانم‌هایی که دیابت آشکار ایشان پیش از بارداری شناخته یا درمان نشده است. آزمایش همگانی زودرس در جمعیت‌های دارای شیوع بالای دیابت نوع ۲ توصیه می‌شود، به ویژه اگر برای این گروه سنی، آزمایش‌های متابولیک به طور معمول بیرون از دوره‌ی بارداری انجام نمی‌شود. کارگروه IADPSG بر این باور است که باید پژوهش‌های خوب طراحی شده‌ای انجام شود تا روشن شود که آیا انجام OGTT در خانم‌هایی که دیابت آشکار ندارند اما نتیجه‌ی آزمایش‌های ابتدایی ایشان نامشخص و غیر تشخیصی است سودمند و به صرفه است یا نه. دومین گام در این راهکار آزمایش OGTT 75-g در هفته‌های ۲۴ تا ۲۸ بارداری در همه‌ی خانم‌های بارداری است که پیش از این به عنوان دیابتی یا مبتلا به GDM شناخته نشده‌اند.

^{۱۱} Diabetes Control and Complications Trial/UK Prospective Diabetes Study

تابلوی ۲ - راهکار شناسایی و تشخیص اختلال‌های هایپرگلاسمیک در بارداری*

اولین ویزیت بارداری: شناسایی دیابت آشکار پیش از بارداری که ناشناخته مانده مانده است
<p>FPG، AIC یا RPG را در همه یا زنان دارای خطر بالا اندازه‌گیری کنید[†]</p> <p>- اگر نتیجه بر اساس معیارهای تابلوی ۱ نشان دهنده دیابت آشکار است: درمان و پیگیری مانند کسانی که پیش از بارداری دیابت داشته‌اند</p> <p>- اگر نتیجه برای دیابت آشکار تشخیصی نیست:</p> <p>○ و FPG مساوی یا بیشتر از ۹۲ (اما کمتر از ۱۲۶) است تشخیص GDM بگذارید</p> <p>○ و FPG کمتر از ۹۲ است از هفته‌ی ۲۴ تا ۲۸ بارداری آزمایش OGTT 75-g را برای تشخیص GDM انجام دهید[#]</p>
هفته‌ی ۲۴ تا ۲۸ بارداری: تشخیص GDM
آزمایش OGTT 75-g 2-h : پس از ناشتایی شبانه برای همه‌ی خانم‌های باردار به غیر از آن‌هایی که پیشتر در این بارداری به عنوان مبتلا به دیابت آشکار یا GDM شناخته شده‌اند
- دیابت آشکار: اگر $FPG \leq 126$
- GDM: اگر یکی یا بیشتر از نتیجه‌ها برابر یا بالاتر از آستانه‌های تابلوی ۱ باشد
- طبیعی: اگر همه‌ی نتیجه‌ها پایینتر از آستانه‌های تابلوی ۱ باشد

*قابل کاربرد برای خانم‌های بدون دیابت شناخته شده پیش از بارداری. برای همه‌ی خانم‌هایی که در طول بارداری برای آن‌ها تشخیص دیابت آشکار یا GDM گذاشته می‌شود باید آزمایش گلوکز پس از زایمان انجام شود. [†]تصمیم در باره‌ی این که آیا این آزمایش‌ها برای همه‌ی بارداران انجام شود و یا تنها برای بارداران دارای خطر بالا برای دیابت، باید بر اساس فراوانی پس‌زمینه‌ی متابولیسم غیرطبیعی گلوکز در جمعیت و شرایط محلی گرفته شود. [#]کارگروه IADPSG نتیجه گرفت که برای دانستن اینکه آیا در انجام آزمایش‌های وسیع برای شناسایی و درمان GDM پیش از فاصله‌ی معمول ۲۴ تا ۲۸ هفته سودی هست یا نه، مطالعه‌های انجام شده کافی نیست.

پیگیری پس از زایمان

پیشینه‌ی GDM یکی از عامل‌های خطر برای ابتلا به دیابت نوع ۲ است. بنا بر این، باید همه‌ی خانم‌های دارای پیشینه‌ی GDM را در فاصله‌ی ۶ تا ۱۲ هفته پس از زایمان با انجام آزمایش GTT 75-g غیر بارداری بررسی کرد. در صورت طبیعی بودن نتیجه، باید ایشان را سالانه از نظر بروز دیابت یا پیش‌دیابت، با روش‌های غربالگری دیابت در بیماران بدون علامت (FPG، GTT، یا Hb A1C) بررسی کرد.

اهمیت درستی مرحله‌های پیش از سنجش و سنجش

با در نظر گرفتن این که یافته‌های مطالعه‌ی HAPPO نشان می‌دهد افزایش اندک در گلوکز مادر با افزایش پی‌آمدهای ناگوار بستگی دارد، بیانیه‌ی IADPSG تاکید می‌کند که برای رسیدن به تشخیص و طبقه بندی درست بیمار، درستی مرحله‌های پیش از سنجش و سنجش بسیار مهم است.

این بیانیه تاکید می‌کند که باید هنگام نمونه‌گیری تدبیرهایی اندیشید تا از کاهش گلوکز به دلیل گلیکولیز جلوگیری شود. همچنین تاکید می‌کند که برای سنجش گلوکز باید از روشهای آنزیمی دارای دقت و درستی بالا استفاده کرد و به هیچ عنوان دستگاه‌های سنجش در کانون رسیدگی^{۱۲} (مانند گلوکومترها) را مناسب برای آزمایش گلوکز این گروه از بیماران نمی‌داند. نکته‌ی دیگری که این بیانیه بر آن تاکید می‌کند آن است که آزمایش باید بر روی نمونه‌ی وریدی انجام شود و نه نمونه‌ی مویرگی را؛ زیرا غلظت مویرگی و پلاسمایی گلوکز با هم تفاوت دارند و ضریب‌های تبدیل به درستی مقدارهای معادل را برآورد نمی‌کنند.

سفارش WHO آن است که برای تمام سنجش‌های گلوکز، خونگیری حتمی درون‌لوله‌های دارای مهارکننده‌ی گلیکولیز (مانند لوله‌های فلئوردار) انجام شود، پلازما به سرعت از سلول‌ها جدا شود یا اگر جداسازی سریع ممکن نیست نمونه تا زمان جداسازی بر روی یخ نگهداری شود (زیرا نفوذ مهارکننده‌ها به درون سلول‌های قرمز کاری زمانبر است و رسیدن به مهار کنندگی کامل پس از ۴ ساعت روی می‌دهد). نمونه‌ی سرم از نظر WHO مناسب نیست، زیرا در مدتی که طول می‌کشد تا خون لخته شود، گلوکز به وسیله‌ی سلول‌های خونی مصرف می‌شود و نتیجه کاهش می‌یابد. این کاهش به ویژه زمانی اهمیت دارد که مقدار واقعی گلوکز تنها اندکی از آستانه‌ها بالاتر باشد و ممکن است به شناسایی نشدن بیمار بینجامد (به یاد داشته باشیم که در بررسی نتیجه‌های مطالعه‌ی HAPPO دیده شد که تنها جابجایی اندکی در آستانه‌های گلوکز، به دگرگونی‌های چشمگیری در درصد شناسایی شدگان می‌انجامد).

تکرارپذیری آزمایش تحمل گلوکز در بارداران بررسی نشده است، اما مطالعه‌های انجام شده در خانم‌های غیرباردار نشان می‌دهد که آزمایش تحمل گلوکز تکرارپذیری کمی دارد که دلیل آن عامل‌های گوناگونی است که بر آن اثرگذار هستند شامل زمان انجام آزمایش، فعالیت بدنی پیش از آزمایش، مصرف سیگار، و مقدار آبی که پودر گلوکز در آن حل شده است. بنا بر این، برای به دست آوردن نتیجه‌ی قابل اعتماد باید آزمایش را در شرایط استاندارد و با کنترل عامل‌های تاثیرگذار انجام داد. در گزارش HAPPO در بخش طراحی پژوهش و روش‌ها آورده شده است که: "آزمایش GTT به روش استاندارد انجام شد". روش استاندارد OGTT، روشی است که WHO توصیه می‌کند. توصیه‌ی WHO برای به دست آوردن نتیجه‌های قابل اعتماد و تکرار پذیر، چنین است:

- بیمار از حدود ۲ هفته پیش از آزمایش، در شرایط تنش‌زا قرار نگرفته باشد (مثلا به تازگی جراحی، عفونت، یا بیماری نداشته باشد)؛
- از ۳ روز پیش از آزمایش داروهایی را که بر آزمایش تاثیرگذار هستند قطع کند. در هر صورت در روز آزمایش هیچ دارویی مصرف نکند؛

- از ۳ روز پیش از آزمایش محدودیت غذایی و محدودیت فعالیت نداشته باشد و روزانه دست کم ۱۵۰ گرم کربوهیدرات مصرف کند؛
- در شب پیش از آزمایش ۸ ساعت ناشتا باشد؛
- از ۸ ساعت پیش از آزمایش ورزش و فعالیت بدنی نداشته باشد؛
- گلوکز مصرفی در حدود ۳۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌لیتر آب حل شود.
- آزمایش باید پیش از ساعت ۱۰ صبح شروع شود، زیرا با دور شدن از صبح گلوکز خون کاهش می‌یابد و انجام آزمایش در ساعت‌های دیرتر به شناسایی نشدن تعداد چشمگیری از مبتلایان می‌انجامد.
- در هر وضعیتی که در آن تحمل کربوهیدرات تغییر یافته باشد شامل اختلال‌های اندوکراین (مانند اختلال فوق کلیه، تیروئید، و هورمون رشد)، سکته‌ی قلبی، جراحی اخیر، و عفونت‌های وخیم نباید این آزمایش انجام شود.

البته در گزارش مطالعه‌ی HAPO و نیز بیانیه‌ی IADPSG، چیزی در باره‌ی رعایت شرایط ویژه، از جمله رژیم پرکربوهیدرات ۳ روز پیش از آزمایش وجود ندارد و فقط "انجام آزمایش پس از ناشتای شبانه" آورده شده است. (اگرچه در دستورکارهای پیشین برای GTT با ۱۰۰ گرم گلوکز، رعایت رژیم پرکربوهیدرات ۳ روز پیش از آزمایش توصیه شده‌بود، اما بررسی‌های نوین رعایت چنین رژیمی را ضروری نمی‌دانند و حتا برخی آن را برای جنین آسیبزا می‌دانند. با توجه به عامل‌های گوناگونی که بر نتیجه‌ی آزمایش اثرگذار هستند، نتیجه گرفته می‌شود که ارتباط و همکاری پزشک- بیمار- آزمایشگاه و قضاوت بالینی پزشک از اهمیت اساسی برخوردار است.)

پی‌آمد به کارگیری معیارهای جدید

هم اکنون، معیارهای پیشنهادی IADPSG به وسیله‌ی برخی سازمان‌های مرجع مانند ADA^{۱۳} پذیرفته شده و در راهنماهای جدید این سازمان‌ها گنجانده شده است (ADA این معیارها را در راهنمای ۲۰۱۱ خود آورده است). بدون شک، با پذیرش این معیارها تعداد زنان بارداری که به عنوان مبتلا به دیابت بارداری شناخته خواهد شد به میزان چشمگیری افزایش خواهد یافت. برای نمونه، کاهش آستانه‌ی FPG از ۹۵mg/dL به ۹۲mg/dL، اگرچه اندک به چشم می‌آید اما با توجه به تندی شیب منحنی در این بخش از نمودار فراوانی غلظت گلوکز، به افزایش چشمگیری در شمار شناسایی شدگان می‌انجامد. با معیارهای پیشین، حدود ۵ تا ۸٪ از زنان باردار به عنوان مبتلا به GDM شناسایی می‌شدند، اما بر اساس معیارهای جدید این نسبت به بیش از ۱۶٪ افزایش می‌یابد. همچنین با معیارهای جدید حدود ۱/۷٪ افراد به عنوان دیابتی آشکار شناسایی خواهند شد. پرسش این است که آیا درست است یک بیماری را چنان تعریف کنیم که چنین نسبت بالایی از جمعیت به عنوان مبتلا به شمار آیند؟ پاسخ صاحب‌نظران این است که با در نظر گرفتن اپیدمی رو به گسترش دیابت نوع ۲ در جهان به دلیل افزایش چاقی، افزایش بروز GDM (که شکل کاهش یافته‌ی دیابت نوع ۲ است) مایه‌ی تعجب نخواهد بود. بر اساس داده‌های ADA، حدود ۲۹٪ از جمعیت امریکا مبتلا به دیابت یا پیش دیابت هستند؛ با در نظر گرفتن این آمار، شناخته شدن نزدیک ۱۷٪ خانم‌های باردار به عنوان GDM خیلی رقم بالایی نیست.

^{۱۳}American Diabetes Association

همچنین نگرانی‌هایی در باره‌ی پی‌آمدهای منفی روانی برای خانم‌هایی که برای آن‌ها تشخیص GDM گذاشته می‌شود مطرح شده است. با وجود این، در کارآزمایی بالینی Growth GA و همکاری‌اش در استرالیا دیده شد که در خانم‌های گروه مداخله، در ماه سوم پس از زایمان میزان افسردگی پایینتر و کیفیت زندگی بهتر بود. مطالعه‌های دیگری نیز یافته‌های مشابهی پیدا کرده‌اند.

آنچه که در این مطالعه‌ها قابل توجه است این است که درمان به کار گرفته شده بیشتر توصیه‌های تغذیه‌ای و پایش گلوکز است تا انسولین درمانی. این یافته بر خلاف اعتراض‌های برخی دست‌اندرکاران است که باور دارند معیارهای جدید به دلیل افزایش مداخله‌های درمانی بیش از سودمندی می‌توانند زیانبار باشند.

از زمان ارائه‌ی راهکار پیشنهادی IADPSG، این معیارها موضوع مطالعه‌های بسیاری بوده‌اند. با در نظر گرفتن این که با انطباق معیارهای IADPSG بر یافته‌های مطالعه‌ی HAPD، بیشتر مبتلایان به GDM با FPG و I-h PG شناسایی می‌شدند (به ترتیب ۸/۳٪ و ۵/۷٪) و افزایش 2-h PG تنها ۲/۱٪ به شمار شناسایی شدگان می‌افزود، مطالعه‌هایی برای آسانسازی اجرای راهکار IADPSG انجام شده است؛ از جمله مطالعه‌هایی که حذف گلوکز ساعت دوم را بررسی کرده‌اند، و یا مطالعه‌هایی که ابتدا انجام FPG، و در صورت طبیعی بودن آن انجام GTT را بررسی کرده‌اند.

مطالعه‌ی Helen Black و همکاری‌اش نشان می‌دهد بسته به اینکه کدام یک، یا چه ترکیبی، از آستانه‌های پیشنهادی IADPSG انقض شده باشند خطر پیامدهای ناگوار فرق می‌کند. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد در مقایسه با بارداری که به GDM مبتلا نیستند، در خانم‌هایی که FPG آن‌ها طبیعی است اما غلظت‌های پس از مصرف گلوکز در ایشان بالا است، خطر زایمان پیش‌رس، فشارخون بارداری، و داشتن نوزاد هایپر بیلیروبینی بالاتر است؛ در حالیکه در زنان دارای FPG غیرطبیعی و غلظت‌های طبیعی پس از مصرف گلوکز، خطر LGA بیشتر است.

سفن پایانی

با در نظر گرفتن آشفتگی پیرامون غربالگری و تشخیص GDM که برآمده از راهکارهای پیشین بود، می‌توان گفت که راهکار پیشنهادی IADPSG، راهکار یگانه‌ی بنیاد شده بر داده‌های کاملن علمی است که دست‌اندرکاران دیابت و بارداری مدت‌ها به دنبال آن بودند. به طور کلی به کارگیری معیارهای IADPSG پیشرفتی است در تشخیص و درمان دیابت بارداری. این معیارها سبب خواهد شد که خانم‌های باردار بیاموزند درست بخورند تا بتوانند اضافه وزن خود را مهار کنند و از این راه خود و فرزندشان گرفتاری‌های کمتری داشته باشند.

به باور بسیاری، این که تعداد زیادی از صاحب‌نظران پیشرو از گستره‌ی بزرگی از کشورها با نام کارگروه IADPSG گرد هم آمدند و به توافق رسیدند، اعتباری برای فعالیت دنباله‌دار کمیته‌ی سازمان‌دهنده است، و نیز بازتابی است از ارزش و توانمندی دانسته‌های پایه، و اشتیاق فراوان برای رسیدن به هماهنگی بین‌المللی. به گفته‌ی Mukesh M. Agarwal (یکی از پژوهشگران دیابت و بارداری) در باره‌ی معیارهای IADPSG: "یکسان‌سازی در بسیاری از دیگر زمینه‌های پزشکی انجام شده است و دست‌آوردهای خوشایندی به دنبال داشته است؛ چنین یکدستی‌ای برای GDM نیز نیاز است. این فرصت یگانه برای یک رویکرد جهانی در باره‌ی GDM که معیارهای IADPSG پیش روی نهاد است، نباید نادیده انگاشته شود."

- 1) Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study – Association With Neonatal Anthropometrics; Diabetes, VOL. 58, 2009
- 2) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676–682
- 3) ADA Standards of Medical care In Diabetes-2011; Diabetes Care; 34; June 2011
- 4) Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus; WHO; 2002
- 5) A new definition of GDM; Genna Rollins; Clinical Laboratory News; 36; May 2010
- 6) New Consensus Criteria for GDM; Editorial; Diabetes Care; 33; March 2010