

## مقایسه اثرات رژیم درمانی و رژیم به اضافه انسولین در درمان کلاس A2 دیابت حاملگی

### چکیده

در حاملگی طبیعی تغییرات متابولیک واضحی از قبیل کاهش قند خون و اسیدهای آمینه، افزایش اسیدهای چرب آزاد، تری گلیسرید، کتون و ترشح انسولین رخ می دهد در حالی که در دیابت حاملگی سطح بالای گلوکز که انتقال آن از راه جفت بصورت تسهیل یافته است سبب هیپرانسولینمی جنین گردیده و زمینه ای مناسب برای ایجاد ماکروزومی بوده و مشکلات پری ناتال بعدی را فراهم می سازد.

در این مطالعه به منظور مقایسه اثرات انسولین درمانی توأم با رژیم غذایی و رژیم غذایی به تنهایی بر تغییرات قند خون و وزن مادران، وزن هنگام تولد نوزادان و میزان دخالت های جراحی در کلاس A2 دیابت حاملگی تعداد ۱۱۷ بیمار با دیابت حاملگی (کلاس A2) در سه ماهه دوم (هفته ۲۴) بارداری انتخاب گردیده و بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه یک رژیم غذایی خاص برقرار گردید و در گروه دوم علاوه بر رژیم غذایی، انسولین نیز تجویز گردید. در تمام موارد، افزایش وزن مادر تا زمان ترم، قند پلاسمایی ناشتا و پس از صرف غذا در مادر، روش ختم زایمان و وزن هنگام تولد ارزیابی گردید.

میزان FBS در ۴ هفته پس از درمان در گروه یک و گروه دو به ترتیب  $109/74 \pm 13/27$  و  $85/31 \pm 0/35$  میلی گرم در دسی لیتر بوده است که این اختلاف معنی دار است ( $P < 0.05$ ) قند پلازما پس از صرف غذا در ساعت ۱۱ AM و ۴ PM در دو گروه یک و دو به ترتیب  $143/25 \pm 6/8$  و  $112/26 \pm 19/37$  و  $158/77 \pm 24/77$  و  $111/20 \pm 7/17$  بوده است که اختلاف معنی دار بین دو گروه دیده می شود ( $P < 0.05$ ).

افزایش وزن مادران در دو گروه فوق الذکر به ترتیب  $15/76 \pm 3/58$  و  $12/68 \pm 4/78$  کیلوگرم بوده است که این اختلاف معنی دار است ( $P < 0.05$ ).

وزن نوزادان در دو گروه به ترتیب  $4/26 \pm 0/29$  و  $3/48 \pm 0/78$  کیلوگرم بوده که این اختلاف معنی دار است ( $P < 0.05$ ). میزان دخالت جراحی با انجام سزارین به ترتیب ۷۱/۱۸ درصد و ۲۶/۲۰ درصد بوده است که این اختلاف نیز معنی دار بوده است ( $P < 0.05$ ).

اضافه کردن انسولین به رژیم غذایی از افزایش غیر طبیعی وزن مادران و نوزادان در کلاس A2 دیابت حاملگی جلوگیری نموده و موجب کاهش اقدامات جراحی و احتمال مرگ و میر پری ناتال و عوارض مادری خواهد شد.

کلیدواژه ها: ۱- دیابت حاملگی ۲- انسولین ۳- رژیم درمانی ۴- ماکروزومی

دکتر سید محمد هاشم علوی\*

دکتر ابراهیم تبرکی\*

دکتر سید رضی دادگر\*

دکتر محمد تقی معمارزاده\*

دکتر زهرا وزیری\*

\* استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران

## مقدمه

در حاملگی طبیعی تغییرات عمده متابولیک رخ می‌دهد که از آن جمله کاهش سطح گلوکز و اسیدهای آمینه و افزایش چربیهای آزاد، کتون و تری‌گلیسرید است. در دیابت حاملگی گلوکز مادری افزایش یافته و با عبور تسهیل شده آن از راه جفت مرجب هیپرگلیسمی و هیپرانسولینمی جنین و در نتیجه ماکروزومی خواهد شد که به اعتقاد بسیاری از محققین همان دیابت آشکار در حاملگی بوده و نیاز به درمان دارد. کسانی که هیپرگلیسمی پس از صرف غذا دارند (کلاس A1) به نظر بسیاری از محققین در ریسک بیشتری از نظر جنین نبوده و توصیه به افزایش فعالیت بدنی و تنظیم رژیم غذایی شده است (Lucas و همکاران ۱۹۹۳).

در کلاس A2 دیابت حاملگی به عقیده Jhonstone و همکاران (۱۹۹۰) چنانچه درمانی صورت نگیرد همراه با افزایش مرگ داخل رحمی همانند افرادی با دیابت آشکار قبل از حاملگی می‌باشند. Langer و همکاران در ۱۹۸۹ سطح گلوکز خونی مادر را با افزایش وزن جنین مرتبط دانسته و مادران با قند خون  $105 \text{ Mg/dl}$  یا بیشتر را با ماکروزومی جنین ملاحظه کرده‌اند و Thompson و همکاران نتیجه‌ای از انسولین درمانی بدست نیاورده‌اند (۱۹۸۹).

Qwen و همکاران (۱۹۹۵) انسولین درمانی را چنانچه قند خون ناشتا بیش از  $105 \text{ mg/dl}$  باشد، توصیه کرده‌اند. بر اساس نظریات متناقض در این مطالعه ما بر آن شدیم که تأثیر رژیم غذایی را به تنهایی و یا همراه با انسولین درمانی، بر روی مادر و جنین مورد مطالعه قرار دهیم.

## روش بررسی

این مطالعه به روش تصادفی - تجربی (RCT) بر روی زنان باردار مراجعه کننده به کلینیک پره‌ناتال بیمارستان شهید دکتر رهنمون و مطب شخصی در سالهای ۱۳۷۵-۱۳۷۰ انجام گرفت. در بیمارانی که در هفته ۲۴ بارداری FBS طبیعی داشته ولی سابقه فامیلی دیابت، ماکروزومی و یا مرگ داخل رحمی قبلی را ذکر می‌کردند تست تحمل گلوکز (با صدگرم گلوکز خوراکی) انجام شد و بر اساس میزان قند خون در زمانهای

تعیین شده و با توجه به معیارهای استاندارد ۱۵ R افرادی که در گروه‌های A1 و A2 دیابت حاملگی قرار می‌گرفتند انتخاب شدند. بیمارانی که در کلاس A2 دیابت حاملگی قرار می‌گرفتند بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول (۵۹ مورد) تحت رژیم غذایی ۳۵ کیلوکالری به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن با محدودیت در مصرف کربوهیدرات توأم با فعالیت فیزیکی عادی قرار گرفته و در گروه دوم (۵۸ مورد) علاوه بر رژیم غذایی فوق انسولین نیز تجویز گردید. در کلیه بیماران ۴ هفته پس از شروع درمان، ارزیابی قند خون انجام گرفت و افزایش وزن تا ترم و وزن تولد نوزادان و روش ختم بارداری (سزارین، واژینال) نیز مورد بررسی قرار گرفت.

انسولین مصرفی از نوع NPH بود و در شروع درمان در صورتی که قند خون ناشتا  $130-105$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده به میزان ۵ واحد و در مقادیر بالاتر FBS به میزان ۱۰ واحد قبل از صبحانه تجویز می‌گردید و پس از ۴۸ ساعت مجدداً FBS و BS در دو نوبت اندازه‌گیری می‌شد. تنظیم مجدد انسولین و رژیم غذایی بر حسب جواب بدست آمده بود. در صورتی که FBS بالا بود به میزان ۲ دوز صبح NPH در نوبت عصر نیز تزریق می‌شد (با توجه به پیک اثر ۱۲-۴ ساعت NPH) و در صورت بالا بودن BS صبح و عصر ابتدا دوز NPH صبح افزایش یافته و چنان که کنترل نمی‌شد انسولین Regular اضافه می‌گردید. توضیحاً، میزان انسولین مصرفی بر حسب پاسخ بیماران تنظیم می‌گردید و واکنش بیماران نیز بسیار متفاوت بود و تأکید بر فعالیت فیزیکی آزاد و حفظ رژیم غذایی داشتیم. همکاری خوب بیمار شرط موفقیت بود. معمولاً پس از یک هفته به تنظیم نسبی انسولین و رژیم غذایی می‌رسیدیم و بعد بیمار را با دستورات مرخص و بطور سرپائی پیگیری می‌نمودیم.

روش انتخاب نمونه غیراحتمالی و Sequential بوده است و کسانی را که در کلاس A2 قرار داشته و یا موارد A1 که با پیگیری در کلاس A2 جای می‌گرفتند در دو گروه رژیم درمانی و یا علاوه بر آن انسولین درمانی قرار می‌دادیم که در کل ۱۳۵ مورد کلاس A2 داشتیم. از این تعداد ۳ مورد بعلت زایمان پره‌ترم، و تجویز ترپوتالین، ۵ مورد به دلیل بیماری عفونی و ۱۰ مورد هم به دلیل عدم مراجعه تا آخر مطالعه حذف شدند و

**نتایج**

نتایج حاصل از بررسی در جدول زیر مشاهده می شود. در این مطالعه بین متوسط سن مادران در دو گروه درمانی با افراد سالم اختلاف معنی دار ولی بین دو گروه درمانی اختلاف معنی دار نبود ( $P < 0.05$ ) از لحاظ تعداد حاملگی گروههای فوق الذکر مشابهت داشتند. در افزایش وزن مادران اختلاف معنی داری مشاهده شده است ( $P < 0.05$ ). در وزن نوزادان و تعداد موارد سزارین هم اختلاف معنی دار بوده است ( $P < 0.05$ )

نهایتاً ۵۹ مورد در گروه یک (رژیم درمانی به تنهایی) و ۵۸ مورد در گروه ۲ (رژیم + انسولین درمانی) باقی ماندند. به منظور مقایسه ۶۰ مورد مادر حامله نرمال نیز در نظر گرفته شد. FBS و BS در ساعات ۱۱ AM و ۴ PM (Postprandial) اندازه گیری شد. در همه افراد وزن سه ماهه اول، افزایش وزن در موقع ترم و وزن تولد نوزادان اندازه گیری شد. در این مطالعه از روشهای آمار استنباطی شامل آزمون t برای مقایسه میانگین بین دو گروه و آنالیز واریانس یکطرفه برای مقایسه میانگین برای سه گروه استفاده شده است.

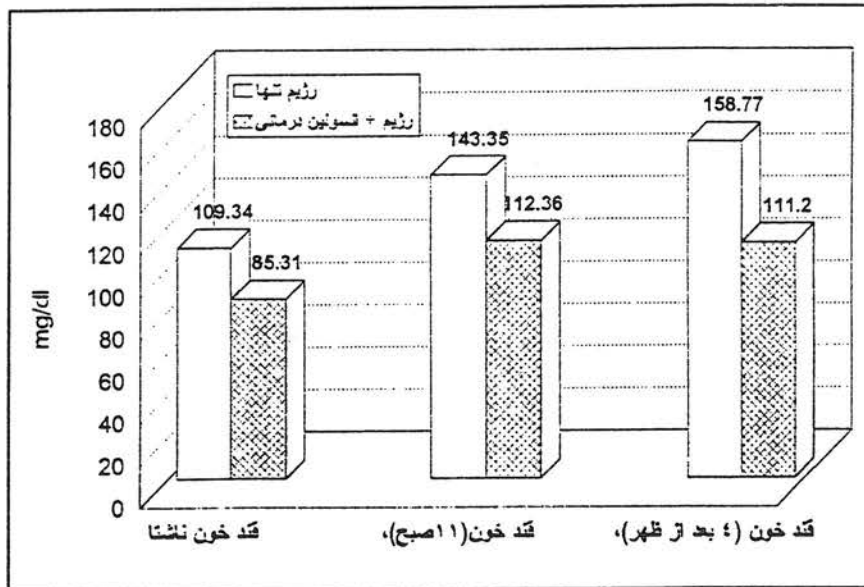
جدول ۱- مقایسه سن، تعداد حاملگی، وزن مادران در سه ماهه اول بارداری و افزایش وزن مادران، وزن نوزادان و تعداد موارد سزارین در گروه کنترل و دو گروه درمانی ( $P < 0.05$ )

گروه کنترل	گروه ۱- رژیم درمانی به تنهایی	گروه ۲- رژیم درمانی + انسولین
سن مادران بر حسب سال	۲۵±۷/۳۱	۲۶/۳۹±۷/۵۸
تعداد حاملگی	۱/۷۳±۰/۲۲	۱/۹۳±۰/۸۴
افزایش وزن مادران (Kg)	۱۲/۴۳±۳/۲	۱۵/۷۶±۳/۸۵
وزن نوزادان (kg)	۳/۵۵±۰/۲۹	۴/۲۶±۰/۷۸
سزارین	۲۱/۶۶ درصد	۲۶/۲۰ درصد

مشاهده شده است ( $P < 0.05$ )

پس از شروع درمان نتایج اندازه گیری قند پلاسمایی پس از صرف غذا در ساعات ۱۱ AM و ۴ PM در دو گروه یک و دو در نمودار شماره ۱ ارائه شده است. که نتیجه آزمون معنی دار بوده است ( $P < 0.05$ )

در دو گروه درمانی قند خون ناشتا در هفته ۲۴ حاملگی به ترتیب ۱۱۲/۵۹±۲۵/۹۲ و ۱۱۹/۹۶±۱۲/۸۵ و میزان آن در گروه کنترل ۶۹/۳۶±۷/۷۳ میلی گرم در دسی لیتر بوده است. در هفته ۲۸ حاملگی (۴ هفته پس از درمان) میزان FBS به ترتیب ۱۰۹/۳۴±۱۳/۳۷ و ۸۵/۳۱±۰/۳۵ میلی گرم در دسی لیتر بوده که اختلاف معنی دار بین دو گروه



نمودار ۱- مقایسه بین قند خون ناشتا و پس از صرف غذا در دو گروه بعد از درمان ( $P < 0.05$ )

## بحث

دیابت شناخته شده قبل از حاملگی همراه با احتمال خطرانی برای جنین از قبیل افزایش آنومالی، سقط، زایمان زودرس و ماکروزومی است و برای مادر میزان بالاتری از فشارخون و حاملگی، پلی هیدرآمینوس، زایمانهای مشکل و دخالتهای جراحی و عوارض ناشی از آن است (۲۰۱۵)، اما کسانی که قبل از حاملگی متابولیسم کربوهیدرات نرمال داشته و اولین بار در زمان بارداری دچار اختلالاتی در این زمینه می شوند دیابت حاملگی تلقی شده که در سالهای اخیر محققین زیادی در این زمینه به ارائه نظریات متفاوت پرداخته اند. *Burkus* و همکاران (۱۹۹۶) اعتقاد دارند که دیابت حاملگی در واقع دیابت بزرگسالان است که اول بار در دوران حاملگی آشکار شده است. (۱۵) قبل از اینکه به مطالعه این زمینه بپردازیم خوب است اشاره ای مختصر به تغییرات متابولیسم در دوران بارداری داشته باشیم. متابولیسم تغییر یافته کربوهیدرات در اوایل حاملگی سبب افزایش نسوج چربی در مادر می شود که بعنوان منبع انرژی در ماههای آخر حاملگی و دوران شیردهی مورد استفاده واقع می شود. رشد جنین و ساخت و ساز بافتی آن عمدتاً از گلوکز تأمین شده و این ماده منبع انرژی و سنتز پروتئین و گلیکوژن و چربی است.

با وجودی که گلوکز به مکانیسم تسهیل یافته از راه جفت به جنین می رسد لکن سطح آن معمولاً ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم در دسی لیتر خون جنینی پایتتر از سطح خون مادری است. (۷) باید تذکر دهیم که انسولین و گلوکاگن مادری از جفت عبور نمی کند و آنچه نقش مهم دارد انسولین خود جنین است که از هفته ۹ تا ۱۱ حاملگی به بعد ظاهر شده و با گلوکزی که به بدن جنین می رسد ترشح آن تنظیم می شود. اسیدهای آمینه نیز از جفت عبور و به مصرف سنتز پروتئین می رسد و در نتیجه هیپوآمینواسیدمی در مادر ایجاد می کند. از آمینواسیدها آلانین نقش مهمی در ساختن گلوکز در شرایط بی غذایی دارد. عبور گلوکز مادری از این عمل جلوگیری می کند لیکن در شرایط بی غذایی اسیدهای کتونمانند بتا هیدروکسی بوتیرات و استوآستات از طریق جفت به جنین رسیده که در نسوج مغزی جنین در درازمدت می تواند اثرگذار بوده و موجب کاهش

ضریب هوشی این بچه ها در آینده باشد. (۷) کلسترول و تری گلیسرید در زنان باردار بالاتر است و آلترناتیو تولید انرژی با عمل لیپولیز و استریفیکاسیون دوباره می باشد. (۷۹) در حاملگی طبیعی عواملی از قبیل لاکتوژن جفتی و هورمونهای استروئیدی و پرولاکتین هیپوفیزی در جهت افزایش قند خون عمل نموده و نقش دیابتوژنیک دارند و در مقابل عوامل دیگری مانند مصرف گلوکز توسط جنین و افزایش حجم توزیع و احتمالاً کاهش تولید آن توسط کبد سبب پایین آمدن میزان آن می گردند. از هفته ۱۵ حاملگی قند خون ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم کمتر از افراد غیرحامله است لیکن در زمینه ژنتیکی دیابت دخالت عوامل یاد شده موجب بروز دیابت حاملگی خواهد شد. جالب است بدانیم که بیش از نیمی از کسانی که دیابت حاملگی دارند در ۲۰ سال پس از آن دیابت آشکار پیدا می کنند. (۱۵) *Lucas* و همکاران در ۱۹۹۳ گفته اند مادران بارداری که هیپرگلیسمی پس از صرف غذا دارند در ریسک بیشتری برای گرفتاری جنین نمی باشند. (۱۱) در صورتی که *Jhonstone* و همکاران در ۱۹۹۰ افزایش قند خون ناشتا را (کلاس A2) همراه با مرگ داخل رحمی همانند افراد با دیابت آشکار می دانند. در کلاس *Peterson, Jovanovic, A1* صحیح است. *Buchanan* و همکاران در سالهای ۸۹ و ۹۰ توصیه به تمرینات بدنی و رژیم غذایی کرده اند. رژیم غذایی مقبولی که توسط انجمن آمریکایی دیابت توصیه شده ۳۵-۳۰ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم وزن ایده آل است. شرکت کنندگان *Workshop* ۱۹۹۰ توصیه به تنظیم قند خون ناشتا و پس از صرف غذا به میزان کمتر از ۱۰۵ و ۱۲۰ میلی گرم در دسی لیتر نموده اند. (۱۵)

*Verheaghe* و همکاران نقش فاکتورهای رشد شبه انسولین *IGF1* و *IGF1* را در رشد جنین یادآور شده و *Leonardi* و *Bottoms* چاقی مادران را بعنوان ریسک فاکتور در دیابت حاملگی برای مادر و نوزاد می دانند. (۹، ۱۵)

در سال ۱۹۸۹ *Langer* و همکاران وزن جنین را با سطح گلوکز در مدت حاملگی مقایسه کردند. در زنانی که متوسط گلوکز مویرگی  $105 \text{ mg/dl}$  و یا بیشتر بود انسیدانس افزایش وزن جنین نسبت به سن حاملگی ۲۰ برابر کسانی بوده که

Qwen و همکاران (۱۹۹۵) توصیه به شروع انسولین درمانی چنانچه قند پلاسمایی ناشتا بیش از  $105 \text{ mg/dl}$  باشد، نموده‌اند. (۱۲)

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج این بررسی به نظر می‌رسد که در کلاس A2 دیابت حاملگی رژیم درمانی به تنهایی کافی نبوده و استفاده از انسولین توأم با رژیم غذایی کنترل شده و توصیه به فعالیت فیزیکی آزاد (چنانچه منعی در این مورد نباشد) از افزایش غیرطبیعی وزن مادران و نوزادان کاسته و موجب کاهش عوارض مادری و جنینی خواهد شد.

### References

- 1) Albert TJ, Landon MB, Wheller JJ, Samuels PS, Cheng RF, Gabbe S; Prenatal detection of fetal anomalies in pregnancies complicated by insulin dependent diabetes mellitus; *Am J obstet Gynecol*, 1996, 174: 1424
- 2) American Diabetes Association; Medical management of pregnancy complicated by diabetes (2nd ed) Jovanovic - Peterson I (ed) Alexandria, 1995, Virginiaia ADD
- 3) Bansal RK, Ecker JL, Lavos RK; Blood glucose monitoring in gestational diabetes (letter); *N.Engl J Med* 1996, 334: 598
- 4) Blank A, Matzger BE, Grave GD; Effects of gestational diabetes on perinatal morbidity reassessed, Report of international workshop on adverse perinatal outcomes of Gestational diabetes care, 1995, 18: 127
- 5) Carpenter MW, Coustan Dr; Criteria for screening tests for gestational diabetes; *Am J obstet Gynecol* 1982, 144:768
- 6) Catalano PM., Avallone DA, Drago BS Amini

متوسط گلوکز آنها  $85 \text{ mg/dl}$  یا کمتر اندازه گیری شده است. (۲۰ درصد در مقایسه با  $1/4$  درصد) (۱۰۱۵) Thompson و همکاران در ۱۹۹۰ در ۱۰۸ مورد دیابت حاملگی کاهش قابل ملاحظه‌ای در وزن جنین را در کسانی که انسولین و رژیم درمانی گرفته بودند در مقایسه با رژیم غذایی به تنهایی ملاحظه کردند. (۱۴) در مقابل Nordlander و همکاران (۱۹۸۹) فایده‌ای از تجویز انسولین برای نوزادان ملاحظه نکردند. در بررسیهای ما نیز در گروهی که انسولین توأم با رژیم غذایی دریافت نمودند وزن نوزادان کمتر از گروهی است که رژیم غذایی به تنهایی جهت آنها تجویز شده بود و این مسأله منجر به کاهش قابل توجهی در میزان سزارین در این گروه نسبت به گروه فوق‌الذکر گردیده است.

- SB; Reproducing of the oral glucose tolerance test in pregnant women, *Am J obstet Gynecol* 1993, 169: 874
- 7) Coustan DR, feling P; Diabetes mellitus in Brrow GN, Fems TF, eds, *Medical complications during pregnancy*, Philadelphia, W.B., Saunders 1988, 34-64
  - 8) Deveciana M Major CA, Morgan M, Asrat T, Toohey JS, Iien JM, Evans AT; Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestatioal diabetes mellitus requiring insulin therapy, *N Engl J Med* 1995, 333: 1937
  - 9) Landon MB, Osei K, Pillat M, D Dorisio T, Samuels P, Gabbe SG; The differential effects of body fat distribution on insulin and glucose metabolism during pregnancy; *Am J obstet Gynecol* 1994, 171: 875
  - 10) Langer O, Rodriquez DA, Xenakis EMJ, MC farland MB, Burkus MD, Arrendondo F; Intensified versus conventional management of gestational diabetes; *Am.J obstet Gynecol* 1994, 170: 1036



- 11) Lucas MJ, Lowe TW, Bowe I, Mc intire DD; 1993, 81:775  
*Class A1 gestational diabetes: A meaningful diagnosis, Obstet Gynecol* 1993, 82:260
- 12) Ouen J, Phelan sT, Landon MP, Gabbe SG; 1995, 172:615  
*Gestational diabetes Survey , Am J obstet Gynecol,*
- 13) Sacks DA: *Fetal macrosomia and gestational diabetes: What ´s the problem? Obstet Gynecol* 1990, 75: 960
- 14) Thompson DJ Potter KB, Gunnells DJ, Wangner PC, Spinnato JA; *Prophilactic insulin in management of gestational diabetes. Obstet Gyneco* 1977, 1203-18
- 15) *Williams obstetrics 20th Edition: 1977,*

---

**EFFECTS OF DIET VERSUS DIET PLUS INSULIN THERAPY ON  
CLASS A2 GESTATIONAL DIABETES**

*M.H. Alavi, M.D.\**

*E. Tabarroki, M.D.\**

*R. Dadgar, M.D.\**

*M.T. Memarzadeh, M.D.\**

*Z. Vaziri, M.D.\**

**ABSTRACT**

Marked metabolic derangement have already been documented in normal pregnancy such as decrease of serum glucose and aminoacids, increase free fatty acids, triglyceride, ketons and insulin secretion, however in gestational diabetes the high glucose which is facilitated by placental transfer may cause hyperinsulinemia in fetus thus rendering them susceptible to macrosomia and subsequent perinatal difficulties.

We prospectively followed 117 patients from first trimester period. These patients randomly divided into two groups: Group one (59 cases) was placed on specific diet and Second group (58 cases) received monitored diet plus insulin.

Then we measured maternal weight gains, neonatal birth weights, maternal fasting and postprandial blood sugar at specific intervals.

Initial first trimester maternal weights, gained weights and birth weights were  $67.03 \pm 3.60$  kg and  $15.76 \pm 3.58$  kg and  $4.26 \pm 0.29$  kg for the first group and  $65.82 \pm 5.25$  and  $12.68 \pm 4.78$  kg and  $3.48 \pm 0.78$  kg for the second group. In 60 normal pregnant these measurement was  $56.79 \pm 5.41$  kg and  $12.43 \pm 3.20$  kg and  $3.35 \pm 0.36$  kg. Cesarean section indicated in 71.18 % and 26.2% and 21.66% in two management and control groups respectively ( $P < 0.05$ ).

Addition of insulin seems to protect excess maternal and newborn weight gain and reduce the surgical procedure.

**Key Words: 1) Gestational diabetes**

**2) Insulin therapy**

**3) Hyperinsulinemia**

**4) Diet therapy**

---

\* Assistant Professor of Iran University of Medical Sciences and Health Services