

افزایش اندازه های سرم لیپوپروتئین اکسیدی کم چگالی در بارداری های همراه با دیابت قندی بارداری

چربی که oxLDL نامیده می شود، در جفت انسان و در طول بارداری یافت شدند. این روند، یک گام اصولی برای گسترش آترواسکلروز (۳)، می باشد. علاوه بر این، افزایش لیپوپروتئین کم چگالی (oxLDL) سرم، در بیماران دارای دیابت نوع دو (۴ تا ۷) نیز یافت شده است. GDM، دارای ویژگی های مشترکی با دیابت قندی نوع دو است، فاکتورهای خطرهمسان، مکانیسم های مشابه (که مقاومت انسولین و اختلال ترشح انسولین هستند) و استعداد ژنتیکی همسان، برای هر دو اختلال (۸) وجود دارد. افزایش اندازه های پروژسترون، کلسترول و قند خون، که در طول GDM رخ می دهند، مایه تسریع اکسیداسیون LDL می شوند (۹).

اگرچه در برخی بررسی ها oxLDL را در دیابت نوع دو، مورد ارزیابی قرار گرفته است. ولی این بررسی ها در زنان دارای GDM، کمتر است. بنابراین، هدف این مطالعه، ارزیابی سطوح سرم oxLDL در زنان دارای GDM و هم سنجی با زنان باردار معمولی، است.

مواد و روش ها

در این بررسی تحلیلی و مقطعی، از بیماران بستری در کلینیک غدد بیماران سرپایی بیمارستان شهید صدوقی، یزد-ایران، ۴۶ زن باردار، که تازه GDM در آنان تشخیص داده شده و ۴۶ داوطلب باردار سالم، از لحاظ سن، برای و شاخص توده ی بدن (BMI) از مارس ۲۰۱۳ تا مارس ۲۰۱۴، نمونه مطالعه قرار گرفتند. GDM طبق معیار انجمن دیابت امریکا (۱۰) در ۲۴ تا ۲۶ هفته از بارداری، تشخیص داده شد. بر مبنای این معیار، تشخیص GDM، در زمانی انجام شد که هر یک از مقادیر قند خون زیر، بیش از: روزه

پیشینه: افزایش سرم لیپوپروتئین اکسیدی کم چگالی (oxLDL) در دیابت نوع دو، و در بیماران دیابتی که تحت کنترل بسیار کمی بوده اند، یافت شده اند. دیابت قندی بارداری (GDM) دارای ویژگی های مشترک با دیابت نوع دو، است.

هدف: هدف بررسی ما، ارزیابی اندازه های سرم oxLDL در زنان دارای GDM و با سنجش با زنان باردار معمولی، می باشد. لوازم و روش ها: در این بررسی مقطعی، ۹۲ نمونه به طور تصادفی، برای گروه GMD (n=۴۶) و گروه کنترل (n=۴۶) تخصیص یافت. که دارای معیارهای سن و شاخص توده ی بدن برابر بودند. بررسی از مارس ۲۰۱۳ تا مارس ۲۰۱۴، انجام شد. GMD، مطابق با معیار انجمن دیابت امریکا در ۲۴ تا ۲۶ هفته از بارداری، تشخیص داده شد. oxLDL، با استفاده از روش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم، اندازه گیری شد. تی تست و ضریب همبستگی پیرسون، برای تحلیل داده ها با استفاده از SPSS ورژن ۱۷، به کار برده شد.

نتایج: در سنجش با گروه کنترل، در گروه های GDM، اندازه ها به طور قابل توجهی بالاتر oxLDL، (به ترتیب، $17.16 \pm 3.71 \text{ U/L}$ در برابر $11.84 \pm 1.84 \text{ U/L}$ ، $P < 0.001$) بود. هیچ ارتباط معناداری بین oxLDL و وزن و BMI بیماران این گروه، یافت نشد.

نتیجه گیری: بررسی ما به افزایش قابل توجه oxLDL در GDM پی برد، که بر نقش قند خون کوتاه مدت در شکل گیری oxLDL در طول GDM تاکید داشت. این پدیده در راستای تشخیص درستی بارداری و سلامت مادران اهمیت دارد.

دیابت قندی بارداری (GDM) به نام عدم تحمل کربوهیدرات، شناخته شده است، که در ابتدا در طول بارداری (۱)، آغاز یا تشخیص داده شده است. این نمونه، یک عارضه ی پزشکی جهانی است که بر حدود ۷٪ از بارداری ها (۲)، اثر می گذارد.

پروفریل اصلاح شده ی لیپوپروتئین مادر، افزایش استرس اکسیداتیو و محصولات اکسیدی پراکسیداسیون

داری $92 \leq$ میلی گرم/dl، یک ساعت $180 \leq$ میلی گرم/dl، و دو ساعت $153 \leq$ میلی گرم/dl بودند. GDM، در آنها و در اولین ویزیت بارداریشان رد شده است و گروه GDM صرفاً شامل بیمارانی بود که در ابتدا با GDM در ۲۶ تا ۲۴ هفته از بارداریشان، تشخیص داده شدند. متغیرهای زیرین، برای هر بیمار تعیین شد: سن، قد، وزن، برابری قند خون ناشتا، قند خون ۱ ساعته، قند خون ۲ ساعته، کراتینین سرم، و اکسیداسیون LDL. وزن با یک ترازوی دیجیتال (اندازه گیری با دقت ۱۰۰ گرم)، برای افراد با حداقل لباس و بدون کفش، اندازه گیری شد. قد، توسط ترازوی الکترونیکی قد و وزن سکا (قد سنج سکا ۲۱۶، ترازوی شرکت گالور آمریکا) و سیستم های اندازه گیری قد برای افراد ایستاده و بدون کفش و تنظیم معمولی شانه ها، اندازه گیری شد. سپس، BMI، توسط تقسیم وزن (کیلوگرم) بر مجذور قد (متر به توان دو) محاسبه شد. به زنان توصیه شد تا ۴۸ ساعت قبل از تست تحمل قند خون خوراکی، از رژیم نرمل پیروی کنند و برای ۸ تا ۱۴ ساعت شب قبل از تست، روزه بگیرند. نمونه های خون باید پیش از روزه ی شبانه و یک و دو ساعت بعد از دریافت ۷۵ میلی گرم داروی گلوکز خوراکی، گرفته شوند. OxLDL، با استفاده از روش ساندویچ انزیم قابل خرید از بازار، که مرتبط با آزمون ایمونوسوربنت است، اندازه گیری شد. آزمون درون و بین CV برای آزمایش، بین ۰،۵٪ و ۳،۸٪ بود. حد تشخیص، ۰،۳U/l بود. زنان دارای فشار خون، پره اکلامسی، بیماری های کبدی، نارسایی احتقانی قلب، اختلالات

برای علوم اجتماعی، ورژن ۱۷،۰، شرکت SPSS، شیکاگو، ایلینوی، ایالات متحده) انجام گرفت. متغیرهای پیوسته به عنوان میانه \pm انحراف معیار، بیان شدند. مقایسه بین بیماران و گروه کنترل، توسط تی تست برای متغیرهای کمی انجام گرفت. ضرایب همبستگی پیرسون، بین OxLDL و دیگر متغیرهای پیوسته، محاسبه شدند. مقدار $P < 0,05$ ، معنی دار، مدنظر قرار گرفته شد.

نتایج

بررسی روی ۹۲ نمونه به طور تصادفی، برای گروه GMD (n=۴۶) و گروه کنترل (n=۴۶) انجام شد. جدول ۱ نشان دهنده ی ویژگی های جمعیت شناسی و بیوشیمیایی گروه نمونه مطالعه است. همان طور که در جدول می بینید، هیچ تفاوت معناداری بین گروه ها با توجه به سن، BMI و برابری شان، وجود نداشت. در قیاس با گروه کنترل، سطوح OxLDL به طور قابل توجهی بالاتر، در گروه GDM، یافت شدند (به ترتیب، 17.16 ± 3.71 U/L و 8.77 ± 1.84 U/L) (P < 0.001).

تحلیل همبستگی پیرسون، که مربوط به متغیرهای درون GDM و گروه های کنترل است، هیچ همبستگی معناداری بین omLDL و سن و BMI مریض ها در گروه های GDM را نشان نداد (به ترتیب، $r = 0.273$ و $r = -0.154$). رابطه ی بین سن و BMI نیز، معنادار نبود ($r = -0.19$). در گروه کنترل، به طور مشابه، ضرایب (r) برای همبستگی بین OxLDL

تیروئیدی، پروتئینوری یا درگیری کلیوی (کراتینین $< 1,5$ میلی گرم/dl یا میزان فیلتراسیون گلومرولی > 70 میلی گرم/min)، حذف شدند. صورت جلسه ی مطالعه، توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم

پزشکی شهید صدوقی، یزد- ایران، تایید شده است. رضایت نامه ی کتبی آگاهانه، از تمامی شرکت کنندگان گرفته شده است.

تحلیل آماری

تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS (پکیج آماری

متغیرها	GDM (n=46) گروه	گروه کنترل (n=46)	P مقدار
سن (سال)	25.67 ± 4.81	25.52 ± 4.56	0.877
شاخص توده ی بدن (kg/m ²)	28.88 ± 3.07	29.59 ± 2.72	0.247
(n) برابری	2.30 ± 1.01	2.35 ± 1.08	0.842
OxLDL (U/L)	17.16 ± 3.71	8.77 ± 1.84	<0.001*
داده ها به عنوان میانه \pm SD ارائه شده اند.	OxLDL؛ لیپوپروتئین اکسیدی کم چگالی	*معنا دار	GOM: دیابت قندی بارداری

جدول ۱. مقایسه ی ویژگی های گروه های مطالعه

و سن و BMI به ترتیب، ۰،۱۲۵ و -۰،۲۶۴ بودند. هیچ رابطه ی معناداری بین سن و BMI گروه کنترل نیز، وجود نداشت ($r = -0.149$).

مقدار p	r	تست	گروه ها
۰,۵۶	۰,۰۸	قند خون ناشتا	GDM(n=46)
۰,۱	۰,۲۴	قند خون ۱ ساعته	
۰,۲۹	۰,۱۵	قند خون دو ساعته	
۰,۶	۰,۰۷	قند خون ناشتا	کنترل (n=46)
۰,۷۵	۰,۰۴	قند خون ۱ ساعته	
۰,۰۴*	۰,۳	قند خون دو ساعته	
*معنادار		OGTT: تست تحمل قندخون خوراکی I: ضریب همبستگی پیرسون	OxLDL: لیپوپروتئین اکسیدی کم چگالی GOM: دیابت قندی بارداری

جدول ۲) رابطه ی بین اندازه های سرم OxLDL و اندازه های قند خون در طول OGTT در گروه های مطالعه

خطر، مکانیسم های پاتوفیزیولوژیک و استعداد ژنتیکی (۸) دارند. در واقع، سطوح بالای OxLDL در بیماران دیابتی نوع دو، یافت شدند (۷ تا ۸). دیس لیپیدمی، که مکرراً در GDM دیده می شود، به نفع مقاومت انسولین و اکسیداسیون LDL است و می تواند به جفت جنین صدمه بزند و بنابراین

منجر به پیامدهای نامطلوب

بارداری مانند، محدودیت رشد

داخل رحمی شود (۱۴). پروژسترون افزایش یافته، افزایش کلاسترول و افزایش قند خون، فاکتورهای تسریع کننده ی اکسیداسیون LDL هستند، این شرایط در طول GDM رخ می دهند. در مطالعات این ویترو، تاثیر تمرکز گلوکز بالا در تسریع اکسیداسیون LDL، هم در آماده سازی LDL ایزوله و هم در مدل کشت سلولی (۹)، نشان داده شدند.

مطالعات نشان دادند که سطح بالای قندخون، منجر به اکسیداسیون غیر آنزیمی لیپیدها و پروتئین هامی شوند. افزایش سطح گونه های اکسیژنی واکنش دار (ROS)، در حین ترشح انسولین از سلول های جزیره ای، منجر به مقاومت به انسولین، در بافت های محیطی نیز، می شود. یک مکانیسم پیشنهادی، انتقال دو طرفه مختل کننده ی ویزیکول های داخل یاخته ای، از سلول های جزیره ای است که حاوی ناقل گلوکز ۴ (GLUT4) به، غشای پلاسمایی سلول های چربی و میوسیت هاست که به دنبال تحریک، توسط انسولین در حضور LDL اکسیدی، انجام می شود (۱۶). علاوه بر این، در بارداری های GDM، افزایش ظهور پروتئین جفت جنین، از گیرنده ۱- LDL اکسیدی لاکتین-مانند (OLR1) در قیاس با بارداری های پروفیل چربی نرمال می باشد، این نمونه ممکن است با پاتولوژی GDM، مرتبط باشد (۱۳).

همچنین نشان داده شده است که GDM، استعداد LDL را برای اکسیداسیون، حتی قبل از تشخیص دیابت، افزایش می دهد. این استعداد، به خودی خود مربوط به دیابت

جدول ۲، رابطه ی بین اندازه های OxLDL و اندازه های قندخون را همچنان که توسط OGTTی درون گروه های مطالعه تعیین شده اند، نشان می دهد.

بحث

تا آنجا که می دانیم، این نخستین پژوهشی است که اندازه های سرم OxLDL در زنان باردار دارای GDM را ارزیابی می کند. نتایج ما، سطوح بالاتر سرم OxLDL در بیماران GDM را، در قیاس با شرکت کنندگان باردار سالم، نشان داد. هیچ ارتباطی بین سطوح OxLDL و متغیرهای جمعیت شناختی مانند سن و BMI، وجود ندارد. این یافته ها، در توافق با شواهد قبلی است که نشانگر افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران دیابتی است.

Toescu و همکارانش، نشان دادند که بارداری دیابتی، مرتبط با تغییرات در لیپیدهای سرم است که به طور سازگاری با افزایش خطر بیماری عروق کرونر و همچنین شواهدی از افزایش استرس اکسیداتیو برای بارداری غیر دیابتی (۱۱)، مرتبط است. جفت (جنین) یک سنگ بنای حمایت از عضو، در رشد جنین و به عنوان مکان تبادل لیپیدها (۱۴) عمل می کند. سازش های فیزیولوژیکی که در دوران بارداری رخ می دهند، متابولیسم لیپوپروتئین مادرانه را تغییر می دهند که، منجر به افزایش سطوح لیپوپروتئین از سه ماهه ی دوم تا زمان زایمان می شود (۱۳).

سابقه ی GDM، خطر رشد بیشتر دیابت قندی نوع دو را، همچون اختلالات قلبی و عروقی افزایش می دهد. GDM و دیابت قندی نوع دو، ویژگی های مشترکی شامل فاکتورهای

است اما، به علت وقوع بالاتر چاقی و کلسترول بالا در این زنان، نیز است (۱۴).

فرم اکسیدی LDL، اکنون جزئی کلیدی در رشد آترواسکلروز، در نظر گرفته می شود. در بررسی انجام شده توسط Gokulakrishnan و همکاران، در هند، میانه ی سطوح oxLDL به طور معنا داری در افراد دیابتی، و تحمل گلوکز مختل شده، در قیاس با گروه تحمل گلوکز نرمال، بالاتر است ($p < 0.001$)، مضاف بر این، oxLDL با ضخامت میانی پوشش سرخرگ سبات (۱۷) مرتبط است.

در بررسی انجام شده توسط Nakhjavani و همکارانش، سطح سرم oxLDL، به طور معناداری در بیماران دارای دیابت طولانی مدت، در مقایسه با بیماران دیابتی که به تازگی تشخیص داده شدند، بالاتر بود ($p < 0.001$). بنابراین، oxLDL، با مدت دیابت و حتی با سطوح مطلوب LDL-کلسترول مرتبط است (۱۸).

Garrido-Sanchez و همکارانش، رابطه ای منفی بین آنتی بادی های ضد oxLDL و رشد اختلالات کربوهیدراتی نشان دادند که، ممکن است نقش انسدادی کمپلکس های ایمنی oxLDL در کلیه و اختلالات قلبی عروقی مرتبط با دیابت (۱۴) را منعکس کنند.

شایسته یادآوری است که تمامی بیماران دارای GDM که در بررسی ما نام نویسی کردند، ابتدا در هفته های ۲۴ تا ۲۶ بارداری تشخیص داده شدند، بنابراین، یافته های ما نشان می دهد که، حتی دوره های کوتاه مدت قندخون، که در طول GDM رخ می دهند، می تواند برای افزایش اندازه ی ox-LDL کافی باشند. در توافق با این نتایج، به درستی نشان داده شده است که افزایش مدت و وسعت عدم تحمل گلوکز، مرتبط با میزان کمتر اکسیداسیون LDL، (۱۹) است. این موضوع در تضاد با مواردی است که از مطالعه Nakhjavani و همکارانش، استنتاج شده است که سطوح oxLDL، مربوط به دوره ی دیابتی (۱۸) هستند.

از سوی دیگر، افزایش سطوح oxLDL ممکن است، آترواسکلروز و عوارض عروقی قلبی دیابت مانند نفروپاتی را تسریع بخشند (۲۰ تا ۲۲)، بنابراین، جدا از اغلب مطالعاتی که تاثیرات GDM بر روی جنین و پیامدهای سوء بارداری را، نمونه ارزشیابی قرار دادند، اهمیت تشخیص درستی GDM در سلامت مادران ممکن است از بررسی کنونی استنتاج شود، مخصوصا اگر نتایج مشابه به دست آمده از مطالعات آینده، در این زمینه به دست آمده باشند.

*این مقاله از پایان نامه ی دکترای (سارا قانع) برداشت شده است.

منابع:

1. American College of O, Gynecologists Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525-538.
2. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 Suppl 1: S88-90.
3. Ethier-Chiasson M, Forest JC, Giguère Y, Masse A, Marseille-Tremblay C, et al. Modulation of placental protein expression of OLR1: implication in pregnancy-related disorders or pathologies. *Reproduction*. 2008; 136: 491-502.
4. Nakhjavani M, Asgharani F, Khalilzadeh O, Esteghamati A, Ghaneai A, Morteza A, et al. Oxidized low-density lipoprotein is negatively correlated with lecithin-cholesterol acyltransferase activity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2011; 341: 92-95.
5. Stephens JW, Gable DR, Hurel SJ, Miller GJ, Cooper JA, Humphries SE. Increased plasma markers of oxidative stress are associated with coronary heart disease in males with diabetes mellitus and with 10-year risk in a prospective sample of males. *Clin Chem* 2006; 52: 446-452.
6. Tsuzura S, Ikeda Y, Suehiro T, Ota K, Osaki F, Aii K, et al. Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein levels to vascular complications and human serum paraoxonase in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004; 53: 297-302.
7. Woodman RJ, Watts GF, Playford DA, Best JD, Chan DC. Oxidized LDL and small LDL particle size are independently predictive of a selective defect in microcirculatory endothelial function in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 612-617.
8. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine: Diabet Med* 2004; 21: 103-113.
9. Otero P, Herrera E, Bonet B. Dual effect of glucose on LDL oxidation: dependence on vitamin E. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1133-1140.
10. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care* 2013; 36 Suppl 1: S11-66.
11. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Nightingale P, Kendall MJ, Brydon P, et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 93-98.