

# بررسی ارتباط مقاومت به انسولین در زنان با سابقه از دست دادن مکرر و زودرس حاملگی با گروه شاهد بیمارستان میرزا کوچک خان، ۸۳-۱۳۸۲

دکتر نسرین مقدمی تبریزی (استادیار)\*، دکتر مرضیه میرزایی (دستیار)\*، دکتر نرگس ایزدی مود (استادیار)\*\*

\* گروه جراحی زنان و زایمان، بیمارستان میرزا کوچک خان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\* گروه پاتولوژی، بیمارستان میرزا کوچک خان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

**مقدمه:** سقط مکرر (Recurrent Pregnancy Loss (RPL) در ۲-۴٪ از زوجهای در سنین باروری اتفاق می افتد که در حدود یک سیصدم حاملگی ها را شامل می شود. هدف از انجام این مطالعه مقایسه فراوانی مقاومت به انسولین در گروه بیماران با سقط مکرر با افراد طبیعی است.

**مواد و روشها:** در یک مطالعه مورد-شاهدی و آینده نگر، ۴۹ بیمار غیر باردار غیر دیابتی با سابقه سقط مکرر و زودرس به عنوان گروه مورد، با ۴۹ بیمار غیر باردار غیر دیابتی که سابقه سقط مکرر نداشتند و حداقل یک بچه زنده داشتند به عنوان گروه شاهد که از لحاظ سنی، قد و وزن با گروه مورد یکسان شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. در هر دو گروه قند خون و انسولین ناشتا اندازه گیری شد و مقاومت به انسولین که به صورت سطح انسولین ناشتای بیش از ۲۰ میکروواحد در میلی لیتر یا میزان قند خون ناشتای به انسولین کمتر از ۴،۵ سنجیده شد.

**یافته ها:** میانگین سن، شاخص توده بدنی، قند خون ناشتا و نسبت قند به انسولین ناشتا بیماران بین گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری نداشتند، انسولین ناشتا در گروه مورد به میزان معنی داری از گروه شاهد بیشتر بود ( $20.15 \pm 82.05$ ) در مقابل  $23.12 \pm 64.05$  میکرویونیت در میلی لیتر)، همچنین فراوانی بیماران با انسولین ناشتای بالا ( $FI \geq 20 \mu U/ml$ ) در گروه مورد به میزان معنی داری از گروه شاهد بیشتر بود ( $45.22\%$  در مقابل  $12.6\%$ ،  $Odds Ratio=4$ ،  $95\% Confidence Interval=1.15 to 17.07$ )، همچنین فراوانی بیماران با مقاومت به انسولین به میزان معنی داری در گروه مورد از فراوانی این بیماران در گروه شاهد بیشتر بود ( $24.49\%$  در مقابل  $8.16\%$ ،  $Odds Ratio=3.65$ ،  $95\% Confidence Interval=1.08 to 12.26$ )، اما بین فراوانی بیماران با نسبت قند به انسولین ناشتای پائین (کمتر از ۴،۵) در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری دیده نشد. همچنین اختلاف معنی داری بین میانگین نسبت قند به انسولین ناشتا در بیمارانی که در گروه مورد سابقه سقطهای زیر ۱۲ هفته داشته اند با آنهایکه سقطهای بالای ۱۲ هفته داشته اند، دیده نشد.

**نتیجه گیری و توصیه ها:** در زنان با سقط مکرر، میزان فراوانی مقاومت به انسولین نسبت به گروه شاهد بیشتر است. توصیه می شود در تمام زنانی که دچار سقط مکرر هستند اندازه گیری سطح قند خون و انسولین ناشتا صورت گیرد.

## مقدمه

به عنوان تعریف، سقط مکرر<sup>۱</sup> به سه مورد یا بیشتر سقط پیاپی قبل از هفته بیستم حاملگی اطلاق می‌شود (۱) و در ۴-۲٪ از زوجهای در سنین باروری اتفاق می‌افتد. عوامل متعددی باعث سقطهای مکرر (RPL) می‌شوند که برخی از مهمترین آنها عبارتند از اختلالات ژنتیکی (۳،۱٪)، اختلالات اندوکرینولوژی (۲،۲۰٪)، اختلالات آناتومیکی (۶،۲۱٪)، اختلالات ایمنولوژیک (۲۵٪)، میکروبی (۵،۸٪) (۲ و ۳). با این حال فقط در ۶۰٪ از موارد علت مشخصی برای سقط مکرر یافت می‌شود و در بقیه موارد علتی یافت نمی‌شود (۲). در بررسی‌های بالینی مربوط به سقط باید پس از دو سقط خودبخودی متوالی آغاز گردد.

در مطالعاتی که اخیراً در زمینه علل سقط مکرر در بیماران مبتلا به بیماری تخمدان پلی کیستیک<sup>۲</sup> انجام گرفته نشان داده شده که سطح انسولین ناشتا در خون این بیماران بالا می‌باشد و در حدود ۴۰٪ تا ۸۰٪ (بسته به تعریف) از این بیماران، مقاومت به انسولین از خود نشان می‌دهند. (۴ و ۵) همچنین در ۹۵٪ از زنان چاق (شاخص توده بدنی بیشتر از ۲۸) مقاومت به انسولین گزارش شده است. (۶) این یافته‌ها موجب شد تا مقاومت به انسولین در خانمهای با سایر علل سقطهای مکرر نیز مورد بررسی قرار گیرد. در تنها مطالعه‌ای که در این زمینه صورت گرفته است Craig و همکارانش (۲) به مقایسه شیوع مقاومت به انسولین در گروهی از زنان آمریکایی با حداقل ۲ سقط مکرر و گروه کنترل پرداختند و نشان دادند که این میزان در این گروه از افراد طبیعی به میزان معنی‌داری بیشتر است (۲۷٪ در برابر ۹،۵٪،  $P < 0.05$ ) و آنها با توجه به این نتایج، توصیه نموده اند که انسولین ناشتا و گلوکز خون در تمام زنان با سابقه سقطهای مکرر در دیگر مناطق نیز مورد ارزیابی قرار گیرد. هدف از انجام این مطالعه نیز مقایسه شیوع مقاومت به انسولین در گروهی از بیماران ایرانی با سقط مکرر با گروه شاهد است.

## مواد و روش‌ها

۹۸ خانم (حداقل ۱۹ سال و حداکثر ۴۱ سال) به یک مطالعه مورد-شاهدی<sup>۳</sup> وارد شدند. ۴۹ بیمار غیر باردار غیر دیابتی ایرانی با سابقه بیشتر یا مساوی دو سقط مکرر پی در پی خودبخودی (ثابت شده توسط شرح حال دقیق و ارائه تست مثبت خانگی حاملگی، تست  $\beta$ HCG و سونوگرافی که برای اثبات سقط) و زودرس (زیر ۲۰ هفته) با همان شریک جنسی به عنوان گروه مورد از بین مراجعه کنندگان به درمانگاه نازایی بیمارستان میرزا کوچک خان و مرکز تحقیقات بهداشت ناباروری ولی عصر از اسفند ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۳، به عنوان گروه مورد انتخاب شدند. بیماران مبتلا به دیابت، PCOD (تشخیص با شرح حال عادت ماهیانه نامنظم، هیرسوتیسم و سونوگرافی مبتنی بر وجود کیستهای متعدد تخمدانی و آزمایشات هورمونی FSH و LH و تستوسترون بالا)، و بیماران با سابقه حاملگی‌های قابل حیات، حاملگی خارج از رحمی یا حاملگی مولار و یا حاملگی در هنگام مراجعه و سقطهای غیر پی در پی، از مطالعه خارج شدند. برای گروه کنترل، ۴۹ خانم غیر باردار غیر دیابتی که سابقه سقط مکرر نداشتند یا حداکثر یک سقط داشتند و اخیراً یک بچه زنده داشتند و از لحاظ سنی، قد و وزن با گروه مورد یکسان شده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. در هر دو گروه نمونه قند خون و انسولین ناشتا در یک آزمایشگاه و با کیت‌های مشابه، به صورت هم زمان اندازه گیری میشد. مقاومت به انسولین که به صورت سطح انسولین ناشتای بیشتر یا مساوی ۲۰ میکروواحد در میلی لیتر یا نسبت قند خون ناشتای به انسولین کمتر از ۴،۵ سنجیده می‌شد.

از آزمونهای آماری t برای نمونه‌های غیر مستقل<sup>۴</sup> و کای دو<sup>۵</sup> به تناسب در محیط نرم افزاری SPSS 12.0 جهت مقایسه داده‌ها استفاده شد. مقدار عدد P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی شده است.

3 Case-Control  
4 Independent Samples t-test  
5 Chi-Square

1 Recurrent Pregnancy Loss (RPL) or Recurrent Miscarriage (RM)  
2 Poly Cystic Ovary (PCO)

جدول شماره ۱- مقایسه میانگین برخی متغیرها در دو شاهد و مورد. مقادیر بر اساس انحراف معیار ± میانگین بیان شده اند

| متغیرها                                 | گروه شاهد   | گروه مورد  |
|-----------------------------------------|-------------|------------|
| تعداد                                   | ۴۹          | ۴۹         |
| سن (سال)                                | ۲۸/۲۸±۴/۷۷  | ۲۸/۰۲±۴/۵۷ |
| شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)    | ۲۶/۲۲±۳/۴۱  | ۲۶/۲۶±۳/۴۴ |
| قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)    | ۹۰/۵۶±۱۰/۱۲ | ۹۴/۱۲±۹/۳۴ |
| انسولین ناشتا (میکروونیت در میلی لیتر)* | ۱۲/۲۳±۵/۶۴  | ۱۵/۲۰±۵/۸۲ |
| نسبت قند به انسولین ناشتا               | ۸/۴۰±۳/۲۶   | ۷/۲۶±۳/۲۸  |

## یافته‌ها

هیچ بیماری از مطالعه خارج نگردید و ۹۸ بیمار مورد بررسی نهایی قرار گرفتند. میانگین سن، شاخص توده بدنی، قند خون ناشتا و نسبت قند به انسولین ناشتا بیماران بین گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری نداشتند. نتایج حاصل از مقایسه میانگین برخی متغیرها در جدول شماره ۱ آورده شده است. با توجه به این جدول مشخص می‌شود که میانگین سطح انسولین ناشتا در گروه مورد به میزان معنی‌داری از گروه شاهد بیشتر است (۱۵،۲۰±۵،۸۲ در مقابل ۱۲،۲۳±۵،۶۴ میکروونیت در میلی لیتر).

نتایج حاصل از مقایسه فراوانی برخی متغیرها نیز در بین گروه‌های مورد مطالعه، در جدول شماره ۲ آورده شده است. بر اساس این یافته‌ها فراوانی بیماران با انسولین ناشتای بالا ( $\geq 20 \mu\text{U/ml}$ ) در گروه مورد به میزان معنی‌داری از گروه شاهد بیشتر است (۲۲،۴۵٪ در مقابل ۱۲،۶٪). همچنین فراوانی بیماران با مقاومت به انسولین به میزان معنی‌داری در گروه مورد از فراوانی این بیماران در گروه شاهد بیشتر است (۲۴،۴۹٪ در مقابل ۸،۱۶٪). اما بین فراوانی بیماران با نسبت

قند به انسولین ناشتای پائین (کمتر از ۴،۵) در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری دیده نشد.

اختلاف معنی‌داری بین میانگین نسبت قند به انسولین ناشتا در بیمارانی که در گروه مورد سابقه سقطهای زیر ۱۲ هفته داشته اند با آنهائیکه سقطهای بالای ۱۲ هفته داشته اند، دیده نشد.

## بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که در ۲۴،۴۹٪ از بیماران ایرانی با سقط مکرر، در مقایسه با ۸،۱۶٪ در گروه شاهد، مقاومت به انسولین دیده می‌شود که به میزان معنی‌داری از گروه شاهد بیشتر است.

آزمون استاندارد طلایی برای اندازه‌گیری حساسیت به انسولین، تکنیک کلامپ گلوکز است (۷) ولی به دلیل هزینه بالا و زمان طولانی برای انجام آن، در این بررسی، مشابه مطالعه Craig و همکارانش (۲)، مقاومت به انسولین به صورت انسولین ناشتای بیشتر یا مساوی ۲۰ میکروواحد در میلی لیتر یا نسبت قند خون ناشتای به انسولین کمتر از ۴،۵ تعریف شد (۸).

جدول شماره ۲- مقایسه فراوانی برخی متغیرها در دو گروه مورد و شاهد. مقادیر بر اساس (تعداد) درصد بیان شده اند

| متغیرها                          | گروه شاهد (۴۹) | گروه مورد (۴۹) | P     | نسبت* | سطح بالایی محدوده سطح پائینی محدوده اطمینان ۹۵٪ | سطح پائینی محدوده سطح بالایی محدوده اطمینان ۹۵٪ |
|----------------------------------|----------------|----------------|-------|-------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| انسولین ناشتای بالا              | (۳) ۶/۱۲٪      | (۱۱) ۲۲/۴۵٪    | ۰/۰۴  | ۴/۴۴  | ۱/۱۵                                            | ۱۷/۱                                            |
| نسبت قند به انسولین ناشتای پائین | (۲) ۴/۱٪       | (۹) ۱۸/۲۷٪     | ۰/۱۲  | -     | -                                               | -                                               |
| مقاومت به انسولین                | (۴) ۸/۱۶٪      | (۱۲) ۲۴/۴۹٪    | ۰/۰۰۹ | ۳/۶۵  | ۱/۰۸                                            | ۱۲/۲۶                                           |

\*: نسبت یا Odds Ratio

اگرچه مکانیسم اصلی نحوه تاثیر مقاومت به انسولین در ایجاد سقطهای مکرر هنوز ناشناخته مانده است اما مکانیسمهای متعددی در این رابطه مطرح شده است. در بیماران مبتلا به PCO، نقص در عملکرد بعد از گیرنده<sup>۶</sup> انسولین، مشابه آنچه در بیماران با دیابت تیپ دو دیده می شود، دلیل این مقاومت به انسولین ذکر شده است (۳). وجود مقاومت به انسولین با بروز برخی اختلالات دیگر مانند افزایش ترشح اندروژنها، عدم تحمل به گلوکز، افزایش سطح در گردش مهار کننده PA<sup>۷</sup>، که یک بازدارنده داخل عروقی فیبرینولیز است، همراه است (۵). بر همین اساس درمان با داروهای حساس کننده به انسولین (مانند metformin و thiazolidinedione) الگوی متابولیک و هورمونی و حتی تخمک گذاری را در این دسته از بیماران بهبود می بخشد (۴). نشان داده شده در صورتی که درمان با این داروها از پیش از بارداری آغاز شوند و در سرتاسر بارداری ادامه یابد می توانند به کاهش میزان سقط منجر گردند (۱۰).

همچنین برخی محققین معتقدند که مقاومت به انسولین باعث ایجاد محیطی، مانند محیطی که در بیماران دیابتی دیده می شود، در اطراف جنین می گردد که منجر به افزایش سقط به ویژه در سه ماهه اول می شود (۱۱).

بر اساس نظریه دیگری، در محیط آزمایشگاهی<sup>۸</sup> نشان داده شده که افزایش میزان انسولین مادری باعث افزایش میزان انتقال گلوکز توسط سیتوتروفوبلاستها، در سه ماهه اول می شود که با سطح گلوکز ارتباطی ندارد که احتمالاً از طریق Up-regulation در GLUT1 سیستم انتقال گلوکز رخ می دهد (۱۱).

همچنین برخی محققین به نقش مهار کننده PA اشاره نموده اند. نشان داده که سطح این ماده در زنان با سقط مکرر بالا می رود. (۱۲ و ۱۳) همچنین نشان داده شده که با افزایش سطح انسولین افزایش می یابد و با درمان با داروهای حساس کننده به انسولین کاهش می یابد (۵، ۱۰). احتمال می رود افزایش سطح این ماده باعث ایجاد تغییرات ترومبوتیک و نارسایی در جفت و در نهایت سقط می گردد (۲).

بر اساس یافته های این مطالعه میانگین سن و شاخص توده بدنی، بین گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری نداشتند که با توجه به جفت کردن بیماران از نظر این متغیرها قابل توجیه است.

مشابه نتایج بدست آمده از مطالعه Craig و همکارانش (۲) در این مطالعه نیز بین میانگین قند خون ناشتا و نسبت قند به انسولین ناشتای بیماران بین گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری مشاهده نشد.

مطابق یافته های حاصل از این مطالعه انسولین ناشتا در گروه مورد به میزان معنی داری از گروه شاهد بیشتر است و اگرچه بین فراوانی بیماران با نسبت قند به انسولین ناشتای کمتر از ۴،۵ در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری دیده نشده است، اما فراوانی بیماران با انسولین ناشتای بالا و مقاومت به انسولین در گروه مورد به میزان معنی داری از گروه شاهد بیشتر است. این یافته نیز با نتایج بدست آمده از مطالعه Craig و همکارانش (۲) تطابق دارد. آنها نیز نشان دادند که انسولین ناشتا در گروه مورد به میزان معنی داری از گروه شاهد بیشتر است و نسبت بیماران با انسولین ناشتای بالا و مقاومت به انسولین در گروه مورد به میزان معنی داری از گروه شاهد بیشتر است.

بر خلاف سایر مطالعات مشابه که فقط بیماران با سابقه سقط مکرر بدون علت مشخص را مورد بررسی قرار داده اند، در مطالعه Craig و همکارانش (۲) و مطالعه حاضر، تمامی بیماران با سقط مکرر مورد بررسی قرار گرفته اند. علت این انتخاب این بود که در بسیاری از بیماران تنها یک علت برای سقط یافت نمی شود بلکه مجموعه ای از چند فاکتور در این امر دخیلند (۷ و ۹). به همین دلیل این امکان وجود دارد که در یک بیمار بیش از یک علت برای سقط وجود داشته باشد که با یافتن یکی از علتها جستجو برای یافتن سایر علل متوقف می شود و به همین علت تا کنون در سایر مطالعات مقاومت به انسولین در این دسته از بیماران یافت نشده است. در مطالعه Craig و همکارانش (۲) نیز اشاره شده که در ۱۱ بیمار از ۳۸ بیمار با سقط مکرر (۲۸،۹٪) بیش از یک علت (به جز مقاومت به انسولین) در هر بیمار شناخته شده است.

گیرد. همچنین لازم است که مطالعاتی در سایر جمعیتها برای تایید این یافته‌ها صورت گیرد. علاوه بر این می‌توان در مطالعات بعدی علاوه بر بررسی متغیرهای مورد نظر در جمعیت مورد مطالعه، اثر تجویز داروهای کاهشنده قند خون در زنان با سابقه سقط مکرر و میزان انسولین ناشتا نیز مورد بررسی و ارزیابی قرار گیرند.

در نهایت اینکه نتایج این مطالعه نشان داد که فراوانی مقاومت به انسولین در زنان با سقط مکرر، در بیماران ایرانی نیز مانند بیماران آمریکایی، بالاتر از گروه شاهد است. بنابراین این احتمال وجود دارد که در زنی که دچار سقط مکرر می‌شود، درجاتی از مقاومت به انسولین وجود داشته باشد. بنابراین توصیه می‌شود در تمام زنانی که دچار سقط مکرر هستند اندازه گیری سطح قند خون و انسولین ناشتا صورت

## منابع

- Li TC, Iqbal T, Anstie B, Gillham J, Amer S, Wood K, Laird S. An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2002 Nov; 78(5):1100-6.
- Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2002 Sep;78(3):487-90.
- Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril*. 1996 Jul;66(1):24-9.
- Dhindsa G, Bhatia R, Dhindsa M, Bhatia V. Insulin resistance, insulin sensitization and inflammation in polycystic ovarian syndrome. *J Postgrad Med*. 2004 Apr-Jun;50(2):140-4.
- Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*. 2003 Jul;52(7):908-15.
- Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Sep;82(3):661-5.
- Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2694-8.
- An ovulation and the poly cystic ovary. In: Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams and wilkins. 2005. pp: 465-498.
- Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update*. 2002 Sep-Oct;8(5):463-81.
- Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):46-52.
- Gordon MC, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG, Kniss DA. Insulin and glucose modulate glucose transporter messenger ribonucleic acid expression and glucose uptake in trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Oct;173(4):1089-97.
- Gris JC, Neveu S, Mares P, Biron C, Hedon B, Schved JF. Plasma fibrinolytic activators and their inhibitors in women suffering from early recurrent abortion of unknown etiology. *J Lab Clin Med*. 1993 Nov;122(2):606-15.
- Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, Thailand ML, Brun S, Courtieu C, Biron C, Hoffet M, Hedon B, Mares P. Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study. *Thromb Haemost*. 1997 Jun;77(6):1096-103.

