

ارتباط آلودگی هوا با بروز دیابت بارداری: یک مرور نظام‌مند

دکتر سیمنا نظریور^۱، دکتر فهیمه رضوانی تهرانی^۲

مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده‌ی غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. نشانی
مکاتبه‌ی نویسنده مسئول: تهران، بزرگراه شهید چمران، ولنجک، خیابان شهید اعرابی، پلاک ۲۴، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و
متابولیسم. مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، دکتر فهیمه رضوانی تهرانی؛ e-mail: fah.tehrani@gmail.com

چکیده

مقدمه: دیابت بارداری یکی از شایع‌ترین عوارضی است که در دوران بارداری رخ می‌دهد. این اختلال با پیامدهای نامطلوب برای مادران و فرزندان همراه است. آلودگی هوا یکی از محرک‌های محیطی است که ممکن است زنان باردار را مستعد ابتلا به دیابت بارداری نماید. در این مرور نظام‌مند، مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط آلودگی هوا بر بروز دیابت بارداری مورد بررسی قرار گرفته‌اند. **مواد و روش‌ها:** در این بررسی نظام‌مند، پایگاه‌های اطلاعاتی پاب مد، وب او ساینس، اسکوپوس و هم‌چنین پایگاه‌های فارسی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران و بانک اطلاعات نشریات ایران (مگیران) با استفاده از کلیدواژه‌های مناسب، تا تاریخ ۱۱ سپتامبر ۲۰۲۱ برای مقالات مرتبط انگلیسی و فارسی زبان، مورد جستجو قرار گرفتند. از ۳۶۱۷۵ مورد مرتبط در جستجوی اولیه، ۳۱ مطالعه واجد شرایط مورد ارزیابی بودند. کیفیت مقالات با استفاده از مقیاس نیوکاسل-اتاوا ارزیابی شد. یافته‌ها: این بررسی شامل ۲۹ مطالعه کوهورت، یک مطالعه مورد-شاهدی و یک مطالعه مقطعی بودند. نتایج ارزیابی کیفیت مطالعات نشان داد که از ۳۱ مطالعه ورودی، ۲۹ مطالعه (۹۳/۵٪) کیفیت بالا و تنها ۲ (۶/۵٪) مطالعه کیفیت متوسط قابل قبول داشتند. بیشترین آلاینده مورد بررسی در مطالعات ذرات معلق با قطر آیرودینامیکی کمتر از ۲/۵ میکرومتر و سپس دی‌اکسید نیتروژن بودند. نتیجه‌گیری: نتایج نشان‌دهنده ارتباط مستقیم آلاینده‌های هوا و دیابت بارداری است. بررسی نظام‌مند مطالعات نشان داد که التهاب، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد سلولبتای پانکراس، عدم تعادل عصبی هورمونی، عدم تعادل میکروبیوتای روده و مقاومت به انسولین ممکن است در ارتباط بین آلودگی هوا و دیابت بارداری دخیل باشند.

واژگان کلیدی: دیابت بارداری، آلودگی هوا، آلاینده هوا، مقاومت به انسولین، دی‌اکسید نیتروژن، ذرات معلق

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۱۱/۲۳ - دریافت اصلاحیه: ۱۴۰۱/۲/۱۹ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۲/۲۱

مقدمه

دیابت آشکار، تعریف می‌شود.^۲ این اختلال یکی از شایع‌ترین عوارضی است که در دوران بارداری رخ می‌دهد. برآورد شیوع دیابت بارداری بین مناطق و کشورهای مختلف در سطح جهان، از ۱ تا ۳۰ درصد متفاوت است.^۳ این اختلال با پیامدهای نامطلوب بارداری و زایمان؛ مانند سقط خودبخودی، مرده‌زایی، پره‌اکلامپسی و فشارخون حاملگی، هیپوگلیسمی جنین، جنین درشت^۴، زردی، زایمان سخت شانه^۵ و آسیب‌های مادر و نوزاد همراه است.^{۶-۷} هم چنین دیابت بارداری می‌تواند با پیامدهای طولانی‌مدت

بارداری با افزایش استعداد ابتلا به دیابت، یک دوره آسیب‌پذیر برای زنان است. علت بروز دیابت بارداری^۱؛ دیابت بارداری؛ افزایش مقاومت به انسولین است که به واسطه‌ی هورمون‌های دیابوژنیک جفت، که به منظور اطمینان از دسترسی جنین به گلوکز ترشح می‌شوند، رخ می‌دهد.^۱ دیابت بارداری، یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز در دوران بارداری است که به عنوان هیپرگلیسمی در هر زمانی از بارداری، بر اساس آستانه‌های در نظر گرفته شده برای

ii- Macrosomia

iii- Shoulder Dystocia

i - Gestational Diabetes (GDM)

بر اساس روش‌های استاندارد مرور نظام‌مند، اطلاعات در پایگاه‌های پایاب مد^{iv}، وب اف ساینس^v، اسکوپوس^{vi} و هم‌چنین پایگاه‌های فارسی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی^{vii} (SID)، پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران^{viii} (ایران داک) و بانک اطلاعات نشریات ایران^{ix} (مگیران) جستجو گردید. جستجوی موضوعی بر اساس کلمات کلیدی، بدون محدودیت زمانی تا تاریخ ۲۰ شهریور ۱۴۰۰ برابر ۱۱ سپتامبر ۲۰۲۱ انجام شد. در این جستجو از کلمات کلیدی: "gestational diabetes" یا "gestational diabetes mellitus" یا "diabetes mellitus" یا "GDM" یا "pregnancy diabetes" یا "insulin resistance" یا "pregnancy glucose tolerance" و "air pollution" یا "air pollutant" یا "fine particulate matter" یا "particulate matter 2.5" یا "PM2.5" یا "particulate matter 10" یا "PM10" یا "nitrogen oxide" یا "NO" یا "nitrogen dioxide" یا "NO2" یا "nitrogen oxides" یا "NOx" یا "sulfur dioxide" یا "SO2" یا "carbon monoxide" یا "CO" یا "ozone" یا "O3" و در پایگاه‌های فارسی از معادل فارسی واژه‌ها یعنی "دیابت بارداری" یا "دیابت حاملگی" یا "مقاومت به انسولین" یا "عدم تحمل گلوکز بارداری" و "آلودگی هوا" یا "آلاینده‌های هوا" یا "ذرات معلق هوا" یا "اکسید نیتروژن"، "دی اکسید نیتروژن" یا "دی اکسید گوگرد" یا "منواکسید کربن" یا "ازن" برای یافتن مطالعات مرتبط با هدف پژوهش استفاده شد.

انتخاب داده‌ها توسط دو محقق مستقل، با توجه به معیارهای ورود و خروج انجام شد. مطالعات در سه مرحله بررسی و انتخاب شدند. در مرحله نخست، مقالات استخراج شده بر اساس جستجوی در پایگاه‌های مختلف پس از حذف موارد تکراری، به نرم‌افزار مدیریت مراجع^x منتقل شدند. در مرحله دوم، عنوان، چکیده و لغات کلیدی مقالات انتخاب شده، بررسی شدند و مقالاتی که با موضوع اصلی پژوهش بی‌ارتباط بودند حذف و مقالات مرتبط انتخاب شدند. در مرحله سوم، با مطالعه متن کامل، مقالات نهایی برای مرور سیستماتیک انتخاب گردیدند. جستجو برای یافتن مطالعه

سلامتی برای مادران مبتلا به دیابت بارداری؛ از جمله افزایش خطر دیابت نوع ۲ در آینده،^{۸-۱۰} بیماری‌های قلبی عروقی،^{۱۱} اختلالات چربی خون^{۱۲} و سندرم متابولیک^{۱۳} و هم‌چنین برای کودکان از جمله افزایش خطر عدم تحمل گلوکز، افزایش فشار خون، چاقی، دیابت نوع دو، بیماری قلبی و متابولیک^{۱۴-۱۶} و اختلال در توانایی شناختی در زندگی آتی^{۱۷} همراه باشد.

بروز دیابت بارداری می‌تواند تحت تاثیر عوامل ژنتیکی یا محیطی قرار گیرد.^{۱۸} برخی مطالعات آینده‌نگر افزایش میزان بروز دیابت بارداری را در زنان مبتلا به هیپوتیروئیدی آشکار یا تحت بالینی گزارش می‌دهند.^{۱۹} آلودگی هوا یکی از محرک‌های محیطی است که ممکن است زنان باردار را مستعد ابتلا به دیابت بارداری کند. مطالعات اپیدمیولوژیک متعددی رابطه بین قرار گرفتن در معرض آلودگی هوا و خطر دیابت بارداری را بررسی کرده و نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض آلودگی هوا، از جمله مواجهه با ذرات معلق با قطر آیرودینامیکی کمتر از ۲/۵ میکرومترⁱⁱ (PM2.5)، ذرات معلق با قطر آیرودینامیکی کمتر از ۱۰ میکرومترⁱⁱⁱ (PM10)، دی‌اکسید گوگرد (SO2)، دی‌اکسید نیتروژن (NO2) و مونوکسید کربن (CO)، می‌تواند خطر دیابت بارداری را افزایش دهد.^{۲۰-۲۱} در این راستا، برخی مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده در ایالات متحده^{۲۲-۲۸} و اروپا^{۲۹،۳۰} نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض آلودگی هوای محیط؛ با افزایش خطر دیابت بارداری همراه است. با این حال، یافته‌ها در تمام مطالعات سازگار نبوده‌اند. در حالی که برخی از مطالعات ارتباطات مهمی را شناسایی کرده‌اند،^{۲۴،۲۹} برخی دیگر این ارتباط را حتی در غلظت‌های بالا نشان نداده‌اند.^{۳۱-۳۳}

با توجه به این که درک عوامل موثر بر خطر ایجاد دیابت بارداری دارای اهمیت بوده و می‌تواند برای راهنمایی بیشتر جهت مداخلات مناسب در بارداری بسیار مهم باشد، در این مرور نظام‌مند، مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط آلودگی هوا بر بروز دیابت بارداری مورد بررسی قرار گرفتند.

مواد و روش‌ها

استراتژی جستجو

iv- PubMed

v -Web of Science

vi -Scopus

vii- Scientific Information Database (SID)

viii- Irandoc

ix- Magiran

x- Irandoc

i -Dyslipidemia

ii- Particulate Matter 2.5

iii -Particulate Matter 10

مرتبط در انواع مطالعات از قبیل کوهورت (آینده‌نگر و گذشته‌نگر)، مورد-شاهدی و مقطعی انجام گردید.

معیارهای انتخاب برای بررسی نظام‌مند

در این راستا، ما معیارهای زیر را برای انتخاب مطالعات در نظر گرفتیم: (۱) به زبان فارسی یا انگلیسی منتشر شده باشند. (۲) مواجهه با آلودگی هوای محیط یا سطوح آلاینده‌های هوا و دیابت بارداری و یا قند خون ناشتا (FBG)، مقاومت به انسولین و اختلال تحمل گلوکز را ارزیابی کرده باشند. (۳) تشخیص دیابت بارداری با معیارهای استاندارد توسط پزشکان، یا بر اساس سوابق پزشکی؛ بطور واضح انجام شده باشد. در موارد انتشار مجدد مقالات، جدیدترین و کامل‌ترین نسخه انتخاب شد.

معیارهای خروج با توجه به هدف اصلی مطالعه شامل: دستورالعمل‌ها، مطالعات حیوانی، مطالعات مروری، گزارش‌های موردی و نامه به سردبیر بودند. همچنین، مطالعاتی از قبیل گزارش کنفرانس‌ها و سخنرانی‌ها؛ بدون شواهد کافی و مطالعاتی که دارای داده‌های روشن نبوده و نتایج بالینی را به وضوح تعریف نکرده بودند نیز از مطالعه حاضر کنار گذاشته شدند و مقالات کامل در جهت هدف مطالعه انتخاب گردیدند.

استخراج داده‌ها و ارزیابی کیفیت مطالعات

دو محقق به طور مستقل با استفاده از یک فرم استاندارد که شامل نام نویسنده اول، عنوان مقاله، سال انتشار، محل انجام مطالعه، نوع مطالعه، نام مجله، تعداد نمونه کل، تعداد گروه (مورد و شاهد) و نوع آلاینده مورد بررسی بود؛ اطلاعات مورد نیاز را از مقاله‌ها استخراج نمودند. در تمامی مراحل، انتخاب مقاله‌ها توسط دو پژوهشگر به طور جداگانه انجام گرفت. مواردی که مورد اختلاف بودند، توافق بر اساس بحث و اظهار نظر علمی صورت گرفت.

ارزیابی کیفیت مطالعات

کیفیت روش‌شناختی و شیوه ارائه نتایج در مقاله‌ها؛ توسط دو محقق به طور مستقل و با استفاده از معیارهای نیوکاسل-اتاواⁱⁱ ارزیابی گردید.^{۳۴} بر اساس معیارهای این مقیاس، در ارزیابی کیفیت و نمره‌گذاری کیفیت مطالعات، سه حوزه؛ انتخاب، مقایسه و پیامد، مورد توجه قرار گرفتند. در اعطای نمره در هر حوزه، در صورت وجود اختلاف نظر، محققان مطالعه را با نویسندگان دیگر مورد بحث قرار دادند

تا به اجماع برسند. در این امتیازبندی، مطالعات با نمرات بالاتر از ۶ به عنوان کیفیت بالا، ۳ تا ۵ در حد متوسط و آن‌هایی که نمره‌های زیر ۳ داشتند کیفیت پایین در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

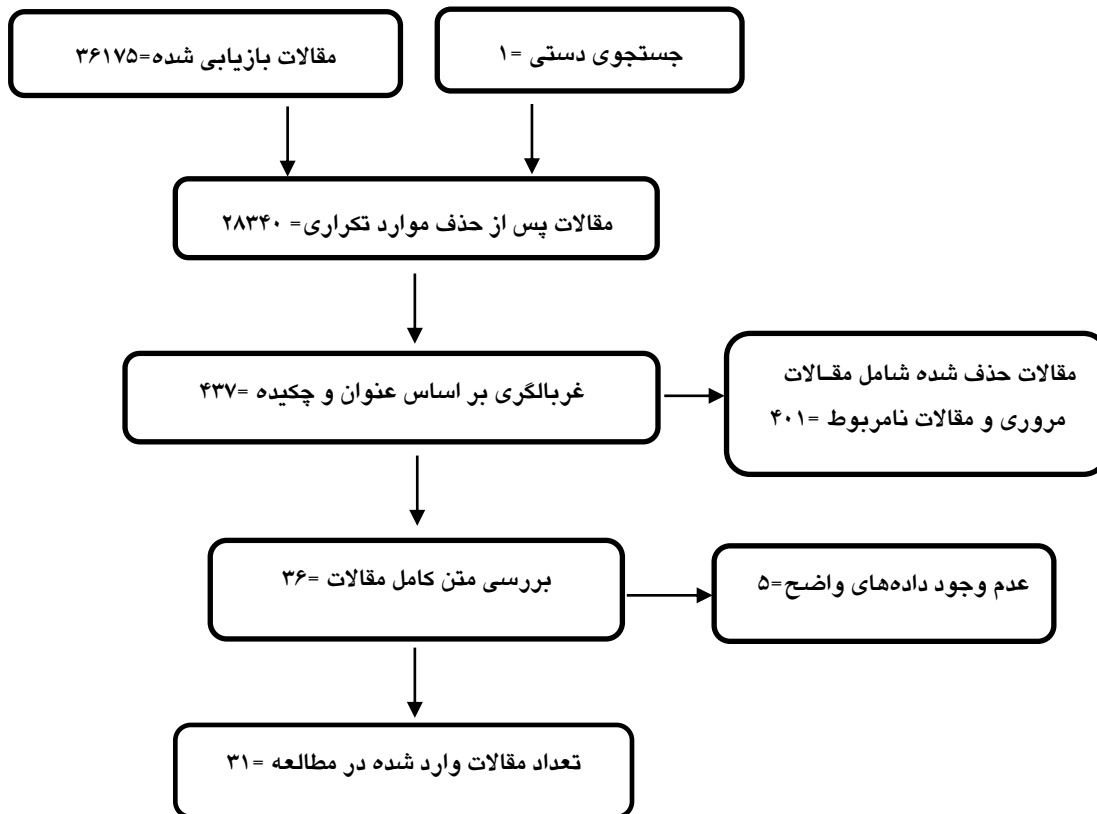
شناسایی مطالعات واجد شرایط

بر اساس جستجوی نظام‌مند پایگاه‌ها، در ابتدا ۳۶۱۷۶ مقاله مرتبط احتمالی شناسایی شدند؛ که بعد از بررسی عناوین، ۷۸۳۶ مقاله به دلیل تکراری بودن حذف گردیده و ۲۸۲۴۰ مقاله مورد بررسی قرار گرفتند. با مرور چکیده مقالات، ۲۷۹۰۳ مورد به دلیل عدم ارتباط با موضوع مورد مطالعه، حذف شدند. با بررسی متن کامل ۴۳۷ مقاله، ۴۰۹ مقاله نیز به دلیل نداشتن معیارهای مورد نظر از مطالعه حذف شدند و در نهایت ۳۱ مقاله حاصل از مطالعه مشاهده‌ای جهت مرور نظام مند انتخاب شدند (شکل ۱). این مقالات شامل ۲۹ مطالعه کوهورت، یک مطالعه مورد شاهدی و یک مطالعه مقطعی بودند. مشخصات مطالعات بررسی شده که بر اساس نوع مطالعه، زمان و محل، تعداد شرکت‌کنندگان، نوع آلاینده مورد بررسی و زمان بررسی برای مواجهه یافتگی و نتایج مطالعه گروه‌بندی شده‌اند، در جدول ۱ نشان داده شده است.

محل انجام مطالعات شامل ۷ کشور بود که بیشتر آن‌ها کشورهای توسعه یافته غربی مانند آمریکا و کشورهای اروپایی بودند. از بین مطالعات ۱۲ مورد در آمریکا، ۱۰ مورد در چین، ۳ مورد در تایوان، ۲ مورد در استرالیا، ۱ مورد در کانادا، ۱ مورد در سوئد، ۱ مورد دانمارک و ۱ مورد در ایران انجام گردیده بود. بیشترین آلاینده مورد بررسی در مطالعات PM_{2.5} و سپس NO₂ بودند که به ترتیب در ۲۵ و ۱۵ مطالعه بررسی شده بود. در بین مطالعات مورد بررسی، ۵ مطالعه فقط روی یک آلاینده (عمدتاً PM_{2.5}) و در بقیه مطالعات چند آلاینده ارزیابی شده بود. در بیشتر مطالعات؛ مواجهه در سه ماهه اول و دوم^{۳۰-۴۱} و در برخی مطالعات دیگر هر سه ماهه بارداری^{۳۳-۴۵} و در برخی نیز قبل از بارداری^{۴۶-۴۹} یا زمان زایمان^{۵۰} بررسی گردیده بود.

i -Fasting Blood Glucose

ii- Newcastle- Ottawa



شکل ۱ - فلوجارت مطالعه

سه ماهه اول،^{۲۰، ۲۲، ۲۶، ۳۲} در برخی در سه ماهه دوم^۴ و نیز در برخی در سه ماهه اول و دوم^{۳۷، ۴۵} گزارش گردیده است. مطالعه ژانگ^{۱۱} و همکاران (۲۰۲۰) هم‌چنین نشان داد که پنجره بحرانی حساسیت رابطه مواجهه مادر با SO₂ و افزایش خطر دیابت بارداری در هفته‌های ۴ تا ۱۰ بارداری می‌باشد.^{۳۲}

اکسیدهای نیتروژن^{۱۱}: هفت نوع اکسید نیتروژن در هوای آزاد حضور دارند که شامل اکسید نیتریک (NO)، دی‌اکسید نیتروژن (NO₂)، اکسید نیتروس (N₂O)، NO₃، N₂O₃، N₂O₄، N₂O₅ می‌باشند. NO و NO₂ جمعاً به NO_x معروف‌اند. از اکسیدهای نیتروژن، NO₂ بالاترین غلظت را در هوای آزاد دارد. مهم‌ترین منابع انسانی انتشار NO₂ فرآیندهای احتراق؛ نظیر وسایل نقلیه موتوری، سیستم‌های گرمایش و نیروگاه‌ها می‌باشند. NO₂ در مناطق شهری عمدتاً از وسایل نقلیه منتشر می‌گردد.^{۳۷} ارتباط بین مواجهه با اکسی‌نیتريد و دیابت بارداری نیز در تعدادی از مطالعات گزارش گردیده است.^{۲۰، ۲۲، ۲۶، ۳۲، ۳۷، ۴۰، ۴۵، ۵۱}

نتایج ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از مقیاس نیوکاسل-اتاوا^۱ نشان داد که از ۳۱ مطالعه ورودی، ۲۹ مطالعه (۹۳/۵٪) کیفیت بالا و تنها ۲ (۶/۵٪) مطالعه کیفیت متوسط و قابل قبول داشتند. بر این اساس هیچ‌کدام از مطالعات حذف نگردیدند.

آلودگی هوا و دیابت بارداری

آلاینده‌های مورد بررسی در مطالعات عمدتاً شامل شش آلاینده‌ی معیار ازن، ذرات معلق، دی‌اکسید نیتروژن، دی‌اکسید گوگرد، و منوکسیدکربن بودند.

دی اکسید گوگرد (SO₂): دی‌اکسیدگوگرد از اکسیدهای گازی غالب گوگرد موجود در اتمسفر می‌باشد. بیش از ۸۰ درصد اکسیدهای گوگرد به دست بشر و در جریان احتراق سوخت‌های فسیلی از منابع ثابت آلوده‌کننده، تولید می‌شود. تقریباً تمامی سوخت‌های فسیلی دارای گوگرد هستند که در جریان احتراق به صورت دی‌اکسید گوگرد وارد هوا می‌شود.^{۳۷} برخی مطالعات ارتباط بین مواجهه با SO₂ و دیابت بارداری را گزارش نموده‌اند.^{۲۰، ۲۲، ۲۶، ۳۲، ۳۷، ۴۰، ۴۵} ارتباط دیابت بارداری و مواجهه با SO₂ در برخی از مطالعات، در

ii- Zhang

iii -Nitrogen Oxides

i- Newcastle- Ottawa

جدول ۱- مشخصات مطالعات بررسی شده در زمینه اثرات آلاینده‌های هوا بر بروز دیابت بارداری

نام نویسنده اول، سال	محل و سال انجام مطالعه	نوع مطالعه	تعداد شرکت‌کنندگان	نوع آلاینده مورد بررسی	سن بارداری در زمان مواجهه	نتیجه
هو (۲۰۲۱)	چین، ۲۰۱۸-۲۰۱۶	کوهورت	۲,۳۲۶	PM10, PM2.5, BC	سه ماهه اول و دوم بارداری	قرار گرفتن در معرض PM10, PM2.5 و BC در دوران بارداری اثرات تجمعی و نامطلوبی بر سطح FBS، به ویژه در سه ماهه دوم، ایجاد می‌کند.
هه هوا (۲۰۲۱)	چین، ۲۰۱۹-۲۰۱۸	کوهورت	۲,۲۲۴	NO2, CO	قبل از بارداری	مواجهه طولانی مدت با NO2 و CO قبل از بارداری با افزایش خطر GDM مرتبط است.
ژانگ (۲۰۲۱)	چین، ۲۰۱۹-۲۰۱۷	کوهورت	۲,۳۴۸	PM10, PM2.5, SO2, NO2, CO, O3	سه ماهه اول و دوم بارداری و مجموع آن‌ها	مواجهه با آلودگی هوا (شامل SO2, oxynitride (NOX, NO2, NO), CO, and O3 در سه ماهه دوم به طور قابل توجهی با GDM همراه بود.
ژنگ (۲۰۲۱)	آمریکا، ۲۰۱۵-۲۰۰۵	کوهورت	۲,۰۷۸,۶۶۹	PM2.5 and its compositions	سه ماهه اول و دوم بارداری	مواجهه با PM2.5 و ترکیبات آن در سه ماهه دوم، به ویژه در هفته‌های ۲۱-۲۴ بارداری با GDM ارتباط مثبت دارد.
ژانگ (۲۰۲۰)	چین، ۲۰۱۷-۲۰۱۶	کوهورت	۱۱,۶۳۹	PM2.5	قبل از بارداری	مواجهه زیاد با PM2.5 در سه ماه قبل از بارداری با افزایش خطر GDM و افزایش سطح گلوکز ناشتا ارتباط دارد.
ژانگ (۲۰۲۰)	چین، ۲۰۱۴-۲۰۱۱	کوهورت	۵۴۲۱	PM2.5, PM10, SO2 NO2	سه ماهه اول و دوم بارداری و مجموع آن‌ها	مواجهه با SO2 در سه ماهه اول بارداری، به ویژه در هفته‌های ۴ تا ۱۰ بارداری، با افزایش خطر GDM همراه بود.
یو (۲۰۲۰)	چین، ۲۰۱۶-۲۰۱۵	کوهورت	۵۴,۵۱۷	PM2.5 and 6 constituents	سه ماهه اول و دوم بارداری و مجموع آن‌ها	قرار گرفتن در معرض PM2.5 در سه ماهه دوم بارداری با افزایش خطر GDM همراه بود. مواد آلی، کربن سیاه و نیترات ممکن است مقصر اصلی این ارتباط باشند.
یه (۲۰۲۰)	چین، ۲۰۱۶-۲۰۱۳	کوهورت	۳,۹۶۷	PM2.5	سه ماهه اول و دوم بارداری و مجموع آن‌ها	مواجهه زیاد با PM2.5 در دوران بارداری باعث افزایش سطح گلوکز خون و خطر GDM گردید.
یائو (۲۰۲۰)	چین، ۲۰۱۸-۲۰۱۵	کوهورت	۵,۴۲۷	PM, SO2, O3	یک سال قبل از بارداری و سه ماهه اول بارداری	مواجهه طولانی مدت با آلودگی هوا قبل از بارداری با تأثیر بیشتر بر متابولیسم گلوکز و افزایش خطر ابتلا به GDM همراه بود.
رماه (۲۰۲۰)	آمریکا، ۲۰۱۳-۲۰۰۸	کوهورت	۳۶۵,۷۶۷	PM2.5, NO2, O3	۱۲ هفته قبل از بارداری و سه ماهه اول و دوم بارداری	مواجهه با PM2.5، قبل و در دوران بارداری با افزایش شانس GDM همراه بود.
ملودی (۲۰۲۰)	استرالیا، ۲۰۱۵-۲۰۱۲	کوهورت	۲۸۵,۵۹۴	NO2, PM2.5	زمان تولد نوزاد	مواجهه با NO2 محیطی با کاهش احتمال همه شرایط مورد مطالعه در بارداری همراه بود. مواجهه با PM2.5 محیط با کاهش احتمال اختلالات فشار خون بالا، افزایش احتمال GDM بوده و هیچ ارتباطی برای جدا شدن جفت مشاهده نشد.
ملودی (۲۰۲۰)	استرالیا، ۲۰۱۵-۲۰۱۲	کوهورت	۲۸۵,۵۹۴	NO2, PM2.5	مواجهه سالانه در بارداری یا به طور متوسط دو سال (اگر بارداری دو سال تقویمی را شامل می‌شد)	زنان مبتلا به GDM و اختلالات فشار خون بالا در بارداری کاهش بیشتری در وزن هنگام تولد در ارتباط با مواجهه با آلاینده‌ها داشتند.

ادامه جدول ۱

اثرات قابل توجهی از PM2.5 و PM10 بر افزایش سطح گلوکز OGTT ناشتا و همچنین اثرات قابل توجه PM2.5، PM10، SO2 بر افزایش خطر GDM در دو سه ماهه اول یافت گردید.	سه ماهه اول و دوم بارداری و مجموع آنها	PM2.5, PM10, SO2, NO2, O3	۱۲,۸۴۲	کوهورت	چین، ۲۰۱۲-۲۰۱۹	لین (۲۰۲۰)
ارتباط مثبت بین مواجهه با PM2.5 و سطوح FBG در تمام دوره‌های مطالعه مشاهده شد. سطوح بالاتر مواجهه با PM2.5 در طول سه ماهه اول و کل دوره مطالعه با افزایش خطر GDM مرتبط بود. تأثیر PM2.5 بر GDM در زنان باردار با گروه خونی A بارزتر بود.	قبل از بارداری و سه ماهه اول بارداری و کل دوره مطالعه در بارداری	PM2.5	۴,۷۸۳	کوهورت	چین، ۲۰۱۳-۲۰۱۵	کانگ (۲۰۲۰)
آلاینده‌های NO و NO2 ارتباط معنی دار و مستقیمی با GDM در طول فواصل زمانی ۰ و ۶ روزه نشان دادند.		NO2, NO, SO2, CO, PM10, PM2.5	۳,۹۵۳	مقطعی، سری زمانی	ایران، ۲۰۰۸-۲۰۱۸	دستورپور (۲۰۲۰)
مواجهه با PM2.5 دود آتش سوزی در سه ماهه دوم با زایمان زودرس ارتباط مثبت داشت. ارتباط مثبت و معنی‌داری بین قرار گرفتن در معرض دود آتش سوزی و GDM در سه ماهه اول بارداری و کل بارداری وجود دارد.	سه ماهه اول، دوم و سوم بارداری	PM2.5, PM10, O3	۵۳۵,۸۹۵	کوهورت	آمریکا، ۲۰۰۷-۲۰۱۵	عبدو (۲۰۱۹)
مواجهه با NO2 در سه ماهه اول و PM2.5 در سه ماهه دوم با شانس بیشتری برای GDM همراه بود، در حالی که مواجهه با PM2.5 در سه ماهه اول بطور ضعیف و ناسازگار با شانس کمتری برای GDM همراه بود.	سه ماهه اول و دوم بارداری	PM2.5 and NO2	۲۶۵,۴۷۲	کوهورت	آمریکا، ۲۰۰۸-۲۰۱۰	چو (۲۰۱۹)
مواجهه با سطوح بالای ترکیبات عالی فرار قبل از بارداری و در سه ماهه اول بارداری با افزایش شانس GDM در بین سفیدپوستان و نژاد آسیایی/جزیره اقیانوس آرام همراه بود.	۳ ماه قبل از بارداری و سه ماهه اول بارداری	benzene; 1,3-butadiene; ethylbenzene; cyclohexane; methyltertiary-butyl ether; N-hexane; ethyl-methyl ketone; m-xylene;o-xylene; p-xylene; propene; sesquiterpene; styrene; toluene	۲۲۰,۰۶۵	کوهورت	آمریکا، ۲۰۰۲-۲۰۰۸	ویلیامز (۲۰۱۹)
مواجهه با NO2 قبل از بارداری با افزایش خطر GDM همراه بود.	قبل از بارداری و سه ماهه اول بارداری	NO2, PM2.5, PM10, O3	۲۳۹,۵۷۴	کوهورت	آمریکا، ۱۹۹۹-۲۰۰۹	جو (۲۰۱۹)
ارتباط معکوسی بین مواجهه با آلودگی هوا و خطر ابتلا به GDM و تأثیر قوی‌تر CO و PM2.5 را در زایمان خیلی زودرس در بین مبتلایان به دیابت در مقایسه با افرادی که فاقد دیابت مشاهده گردید.	هر سه ماهه بارداری، متوسط کل بارداری و ۶ هفته آخر بارداری	CO, NO2, PM10, PM2.5	۲۰۵ و ۲۵۲	کوهورت	آمریکا، ۲۰۰۰-۲۰۰۶	پادولا (۲۰۱۹)
مواجهه با PM2.5 در سه ماهه دوم و زندگی در نزدیکی یک جاده اصلی با خطر بالای GDM همراه بود، در حالی که زندگی در ۱ کیلومتری ساحل با خطر کمتری برای GDM همراه بود.	سه ماهه اول، دوم و سوم بارداری	PM2.5, BC	۶۱,۶۴۰	کوهورت	آمریکا، ۲۰۰۲-۲۰۱۲	چو (۲۰۱۸)

ادامه جدول ۱-

ارتباط مثبتی بین PM2.5 و سطح گلوکز ی در پاسخ به OGTT در دوران بارداری یافت گردید	۳ ماه قبل از بارداری و سه ماهه اول و دوم بارداری	PM2.5, SO2, NOx, CO, and O3 , weather data	۳۲,۸۸	کوهورت	تایوان، ۲۰۰۶-۲۰۱۴	لو (۲۰۱۷)
مواجهه زیاد با PM2.5 و SO2 قبل و بعد از بارداری برای مادران با خطر قابل توجهی از GDM همراه بود.	۱۲ هفته قبل از بارداری و سه ماهه اول و دوم بارداری	PM10, PM2.5, SO2, O3, NO2, CO	۶,۷۱۷ مورد / ۶,۷۱۷ شاهد	مورد-شاهدی	تایوان، ۲۰۰۶-۲۰۱۳	شن (۲۰۱۷)
بر اساس معیار WHO، مواجهه با NO2 در سه ماهه اول با افزایش خطر ابتلا به GDM همراه بود. ولی بر اساس معیار رایج دانمارکی هیچ خطری برای GDM مشهود نبود.	طول بارداری	NO2 noise from road traffic (Lden)	۷۲,۷۴۵	کوهورت	دانمارک، ۱۹۹۷-۲۰۰۲	پدرسون (۲۰۱۷)
مواجهه با سطوح بالای NO در دوران بارداری خطر GDM را افزایش می‌دهد.	سه ماهه اول، دوم و سوم بارداری	PM10, CO, NO, NO2, NOx, SO2, O3	۱۹,۶۰۶	کوهورت	تایوان، ۲۰۰۴-۲۰۰۵	پان (۲۰۱۷)
ارتباط آلودگی هوای محیط با زایمان زودرس در زنان با ابتلای قبلی به دیابت، آسم و پره‌اکلامپسی قوی‌تر است.	سه ماهه اول، دوم و سوم بارداری	PM2.5, NO2, O3	۸۱۸,۴۰۰	کوهورت	کانادا، ۲۰۰۵-۲۰۱۲	لاویگنه (۲۰۱۶)
شواهدی مبنی بر ارتباط بین مواجهه با آلودگی هوا و GDM در مطالعه یافت نگردید، اما مواجهه بالا با PM2.5 در سه ماهه دوم با GDM در گروه جوان‌ترین سن همراه بود.	سه ماهه اول و دوم بارداری	PM2.5	۱۵۹,۳۷۳	کوهورت	آمریکا، ۲۰۰۳-۲۰۰۸	فلیش (۲۰۱۶)
مواجهه با SO2 و NOx در سه ماه قبل از بارداری و ۷ هفته اول بارداری با GDM همراه بود. به نظر می‌رسد O3 خطر GDM را در ارتباط مواجهه تنها در اواسط دوران بارداری افزایش می‌دهد.	۳ ماه قبل از بارداری، سه ماهه اول و دوم و هر هفته حاملگی از ۱ تا ۲۴ هفته	PM2.5, PM10, NOx, CO, SO2, O3	۲۱۹,۹۵۲	کوهورت	آمریکا، ۲۰۰۲-۲۰۰۸	رابلدو (۲۰۱۵)
GDM به طور قابل توجهی با افزایش ۵ واحدی PM2.5 و O3 در سه ماهه اول و دوم و دوره کامل بارداری همراه بود.	سه ماهه اول و دوم بارداری و دوره کامل بارداری	PM2.5 , O3	۴۱۰,۲۶۷	کوهورت	آمریکا، ۲۰۰۴-۲۰۰۵	هو (۲۰۱۵)
مواجهه بالا با PM2.5 و سایر آلاینده‌های مربوط به ترافیک در دوران بارداری با اختلال تحمل گلوکز همراه بود نه GDM.	سه ماهه دوم بارداری	PM2.5 , black carbon	۲,۰۹۳	کوهورت	آمریکا، ۱۹۹۹-۲۰۰۲	فلیش (۲۰۱۴)
مواجهه با NOx در دوران بارداری با GDM و پره‌اکلامپسی همراه بود.	سه ماهه اول، دوم و سوم بارداری	NOx	۸۱,۱۱۰	کوهورت	سوئد، ۱۹۹۹-۲۰۰۵	مالم کوايست (۲۰۱۳)

FBS: قند خون ناشتا، GDM: دیابت بارداری، PM2.5: ذرات معلق با قطر آیرودینامیکی کمتر از ۲,۵ میکرومتر، PM10: ذرات معلق با قطر آیرودینامیکی کمتر از ۱۰ میکرومتر، SO2: دی‌اکسید گوگرد، NO2: دی‌اکسید نیتروژن (NO2)، NOx: اکسیدهای نیتروژن، NO: اکسید نیتریک، CO: مونوکسید کربن (CO)، BC: کربن سیاه، OGTT: تست تحمل گلوکز خوراکی، WHO: سازمان بهداشت جهانی

آمریکا، استرالیا و تایوان گزارش گردیده است. از نظر زمان مواجهه، مطالعات در مورد مواجهه با PM2.5 قبل از بارداری،^{۲۸،۳۳،۳۷،۴۹} سه ماهه اول،^{۳۳،۴۲} سه ماهه دوم،^{۲۲،۳۹،۴۱} سه ماهه اول و دوم،^{۲۴،۲۸،۳۰،۳۷،۳۸،۴۱} در هر مرحله از بارداری^{۲۳،۳۴،۴۲} و در مطالعه ملودیⁱⁱⁱ و همکاران (۲۰۲۰) در زمان تولد نوزاد^o گزارش گردیده‌اند. هو^{iv} و همکاران (۲۰۱۵) افزایش احتمال دیابت بارداری را با افزایش مواجهه با PM2.5 در سه ماهه اول و دوم بارداری در فلوریدا، ایالات متحده آمریکا گزارش نموده‌اند.^{۲۴} شن^v و همکاران (۲۰۱۷) دریافتند که مواجهه با PM2.5 در دوران قبل از بارداری و اوایل بارداری با افزایش قابل توجهی در دیابت بارداری مرتبط بود.^{۳۷} آبدو^{vi} و همکاران (۲۰۱۹) گزارش نمودند که دیابت بارداری به طور مثبت با PM2.5 حاصل از اثر دود آتش‌سوزی مرتبط بوده و قوی‌ترین نتایج زمانی بود که این مواجهه در سه ماهه اول بارداری رخ دهد. بر اساس نتایج مطالعه آن‌ها، افزایش مواجهه با هر میکروگرم بر متر مکعب اضافی از PM2.5، با افزایش ۱۴٫۴ درصدی در بروز دیابت بارداری همراه بود.^{۴۲} برخی مطالعات دیگر فقط برای مواجهه با PM2.5 در سه ماهه دوم ارتباط مثبت مشاهده کرده‌اند.^{۲۲،۳۹،۴۱} مطالعه یو^{vii} و همکارانش (۲۰۲۰) نشان داد که ترکیبات PM2.5 شامل مواد آلی، کربن سیاه^{viii} (BC) و نیترات^{ix} ممکن است نقش مهمی در اثرات سمی PM داشته باشند. آن‌ها اظهار نمودند که به نظر می‌رسد سه ماهه دوم بارداری، یک دوره حساس برای اثرات ناشی از مواجهه است.^{۲۹}

علی‌رغم این گزارش‌ها، نتایج متناقضی مبنی بر عدم ارتباط بین مواجهه با PM2.5 و دیابت بارداری، گزارش شده است.^{۲۵،۲۶،۳۲،۴۰،۵۳،۵۴} فلیش^x و همکاران (۲۰۱۴) نیز گزارش نموده‌اند که مواجهه با میزان بالای PM2.5 در دوران بارداری، تنها با اختلال تحمل گلوکز همراه بود و نه بروز دیابت بارداری.^۴ علت این تفاوت‌ها را ممکن است بتوان بر اساس متفاوت بودن نوع پژوهش، ناهمگونی جمعیت‌های مورد مطالعه، اندازه‌گیری‌های مواجهه، تغییرات مکانی-زمانی

در بین این مطالعات ارتباط دیابت بارداری و مواجهه با NO2 قبل از تولد^{۲۵،۵۱} یا سه ماهه اول،^{۲۲} مواجهه با NOx در سه ماهه اول،^{۲۱} مواجهه با NO، در سه ماهه اول و دوم^{۳۷،۴۵} گزارش شده است. مطالعه دیگری در دانمارک نشان داده است که قرار گرفتن در معرض NO2 در تمام سه ماهه بارداری، خطر دیابت بارداری را افزایش می‌دهد.^{۳۰} مطالعه ژانگ و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که ارتباط بین دیابت بارداری و مواجهه با اکسی‌نیتريد و آلاینده‌های SO2 در سه ماهه دوم قوی‌تر از سایر آلاینده‌ها است.^{۴۰}

نتایج برخی مطالعات نیز برای مواجهه با NO2 در سه ماهه اول و/یا سه ماهه دوم معنی‌دار نبود.^{۳۲،۳۵،۳۷،۴۵} از طرفی پادولاًⁱ و همکاران (۲۰۱۹) ۱۰-۵ درصد کاهش خطر ابتلا به دیابت بارداری را در مواجهه با CO، NO2 و PM2.5 گزارش نمودند.^{۴۴} لینⁱⁱ و همکاران (۲۰۲۰) نیز اثر محافظتی NO2 بر دیابت بارداری در طول سه ماهه ۲ مشاهده کردند.^{۳۵} البته لازم به ذکر است که هیچ دلیل زیست‌شناختی برای اثر محافظتی مشاهده شده NO2 در این مطالعات ارائه نشده است.

آلودگی ذرات معلق (PM): ذرات معلق در هوا
اصطلاحی است که برای توصیف ذرات جامد و مایع پراکنده شده در هوا به کار می‌رود. در حالی که چندین مطالعه اپیدمیولوژیکی افزایش خطر دیابت بارداری را با افزایش مواجهه با آلودگی ذرات نشان داده‌اند،^{۴۲،۴۷،۴۹،۵۰،۵۲} اما بسیاری از مطالعات دیگر یا هیچ‌گونه خطر یا ارتباط ناچیزی را گزارش نموده‌اند.^{۲۵،۳۶،۳۸،۳۹،۴۰،۴۵،۵۳،۵۴}

ذرات ریز (PM2.5): این آلاینده از منابع متعددی از جمله احتراق سوخت‌های فسیلی توسط وسایل نقلیه موتوری و منابع ثابت؛ مانند نیروگاه‌ها، تولید می‌گردد.^{۳۷} ارتباط بین قرار گرفتن در معرض PM2.5 قبل از تولد و دیابت بارداری در سال‌های اخیر به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و PM2.5 بیشترین آلاینده مورد بررسی در مطالعات مورد بررسی می‌باشد.

مطالعاتی که رابطه بین قرار گرفتن در معرض PM2.5 و دیابت بارداری را بررسی می‌کنند، نتایج متناقضی را نشان داده‌اند. ارتباط میان این آلاینده و دیابت بارداری توسط برخی از این مطالعات در کشورهای مختلفی از قبیل چین،

iii- Melody

iv -Hu

v- Shen

vi- Abdo

vii- Yu

viii - Black Carbon (BC)

ix- Nitrate

x -Fleisch

i -Padula

ii- Lin

در دوره‌های حساس لانه‌گزینی جفت و رشد اولیه جنینی ممکن است باعث افزایش ابتلا به دیابت بارداری در اواخر بارداری شود.^{۲۶} تفاوت‌های زیاد بین نتایج بررسی مواجهه با O3 قبل از تولد و خطر دیابت بارداری ممکن است به دلیل تفاوت در بررسی مواجهه دوران بارداری و تفاوت غلظت O3 در مکان‌های مختلف باشد.

مونوکسید کربن (CO): مونوکسیدکربن گازی بی‌رنگ، بی‌بو و بسیار پایدار است که منابع طبیعی و انسان‌ساخت هر دو در تشکیل آن در اتمسفر سهم هستند. به طور کلی منابع طبیعی در تولید مونوکسیدکربن نسبت به منابع انسان‌ساخت سهم بیشتری دارند. بدیهی است حمل و نقل بیش از سایر فعالیت‌های انسانی در این امر نقش دارد. ژانگ و همکاران (۲۰۲۱) ارتباط قابل توجهی را بین مواجهه با CO بالا در سه ماهه دوم و افزایش خطر دیابت بارداری یافتند.^{۴۰} از طرف دیگر، مطالعه بزرگ مبتنی بر جمعیت پادولا و همکاران (۲۰۱۹) مبین ارتباط معکوسی بین مواجهه با آلودگی هوا (شامل بررسی CO, NO2 و PM2.5) بود. یک توضیح ممکن است این باشد که زیرمجموعه‌ای از جمعیت در معرض خطر ابتلا به دیابت بارداری و در معرض سطوح بالای آلودگی هوا منجر به سقط جنین می‌شوند و بنابراین از مشاهدات مطالعه حذف می‌گردند.^{۴۴}

ترکیبات آلی فرارⁱⁱⁱ: ویلیامز^{iv} و همکارانش (۲۰۱۹) گزارش کردند که مواجهه با سطوح بالای ترکیبات عالی فرار قبل از بارداری و در سه ماهه اول بارداری با افزایش شانس دیابت بارداری همراه بود. در مطالعه‌های حیوانی انجام شده، مواجهه با بنزن که یک ترکیب آلی فرار است، یک رابطه مقدار-پاسخ؛ با افزایش استرس اکسیداتیو، زنده ماندن ضعیف سلول‌های بتای پانکراس و افزایش مقاومت به انسولین نشان داد.^{۴۵} در بین انسان‌ها نیز، استرس اکسیداتیو بیش از حد؛ بیان انسولین را نیز مختل می‌کند که منجر به اختلال عملکرد سلول‌های بتای پانکراس و مقاومت به انسولین می‌شود.^{۴۷}

بحث

اثر آلاینده‌های هوا بر هموستاز گلوکز

بارداری یک فرآیند سازگاری متابولیک پیچیده است که شامل اختلال در هموستاز گلوکز می‌باشد که این مسئله

PM2.5 و مهم‌تر از آن، ناهمگنی ترکیبی اجزای PM2.5 در مکان‌های مختلف دانست. هم‌چنین الگوهای انتشار مختلف ذرات ریز در مناطق مختلف، منابع، ترکیبات و ویژگی‌های شیمیایی PM2.5 در مطالعات مختلف، می‌توانند این اختلافات را توجیه نمایند.

ذرات درشت (PM10): چندین مطالعه ارتباط بین مواجهه با PM10 در سه ماهه اول و دوم و خطر دیابت بارداری را بررسی و نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. اکثر مطالعه‌ها ارتباط قابل توجه یا معناداری بین مواجهه با PM10 قبل از تولد و دیابت بارداری پیدا نکردند.^{۲۵،۲۶،۳۷،۴۰،۴۲،۴۴،۴۵،۵۳} تنها مطالعه لینⁱ و همکاران (۲۰۲۰) اثرات قابل توجه مواجهه با PM10 بر افزایش خطر دیابت بارداری در سه ماهه اول و دوم را گزارش نمود.^{۳۰} در حالی که پادولا و همکارانش (۲۰۱۹) گزارش نمود که قرار گرفتن در معرض PM10 در سه ماهه اول و دوم به طور قابل توجهی با کاهش خطر دیابت بارداری مرتبط می‌باشد.^{۴۴}

ازن (O3): ازن اکسیدکننده بسیار قوی است که شاخص اکسیدان‌های فتوشیمیایی می‌باشد. دو مطالعه مبتنی بر جمعیت در آمریکا^{۲۴،۲۶} نشان دادند که قرار گرفتن در معرض O3 در سه ماهه اول و دوم خطر دیابت بارداری را افزایش می‌دهد. در مقابل، برخی مطالعه‌های دیگر گزارش کرده‌اند که مواجهه با O3 قبل از بارداری و/یا سه ماهه اول بارداری، خطر دیابت بارداری را کاهش می‌دهد.^{۲۵،۴۶} مطالعه ژانگ و همکاران (۲۰۲۱) نیز ارتباطات منفی بین O3 با دیابت بارداری در سه ماهه دوم نشان داد.^{۴۰} با این حال، اثر محافظتی O3 بر دیابت بارداری از نظر بیولوژیکی قابل قبول نیست. یک مطالعه اپیدمیولوژیک گزارش کرده است که مواجهه با O3 در دوران بارداری با افزایش خطر از دست دادن جنین همراه است.^{۴۸} اگر مواجهه با O3 باعث از دست رفتن جنین در اوایل بارداری قبل از تشخیص دیابت بارداری گردد، پس اثرات محافظتی O3 بر دیابت بارداری محتمل و قابل توجیه می‌باشد.^{۴۹} روبلدوⁱⁱ و همکاران (۲۰۱۵) مشاهده کردند که مواجهه با O3 با خطر کمتر دیابت بارداری در طول دوره قبل از بارداری و در هفته‌های اولیه بارداری مرتبط بود، اما در اواسط بارداری خطر ابتلا به آن افزایش یافت. یافته‌های پنجره زمانی اولیه نشان می‌دهد که قرار گرفتن مادر در معرض آلاینده‌های هوا قبل از بارداری و هم‌چنین

iii-Volatile Organic Compounds
iv -Williams

i- Lin
ii- Robledo

در مورد سازوکارهای بالقوه بیماری‌زایی در مورد ارتباط دیابت بارداری با قرار گرفتن در معرض آلودگی ذرات وجود دارد. مطالعات نشان داده‌اند که ذرات معلق هوای سبب تحریک فعالیت حیاتی ماکروفاژها شده که می‌تواند ناشی از افزایش تولید سایتوکاین‌های التهابی و القای فنوتیپ التهابی در این سلول‌ها باشد. از این رو می‌توان دلیل بسیاری از عوارض بالینی ناشی از تماس با ذرات معلق را در انسان، با این پدیده مرتبط دانست.^{۹۰،۹۱}

در این راستا مطالعه‌های اپیدمیولوژیک متعددی نیز اثرات گلیسمی PM2.5 را در جمعیت عمومی مورد بررسی قرار داده‌اند و بیشتر آن‌ها به نتایج مشابهی رسیده‌اند.^{۶۴-۶۷} مطالعه لیو^v و همکارانش (۲۰۱۹) نشان داد که مواجهه با PM2.5 ارتباط مثبتی با افزایش سطح گلوکز خون ناشتا داشته و خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد.^{۶۵} یک مدل حیوانی هم‌چنین، تأیید کرد که در معرض قرار گرفتن طولانی مدت با PM2.5 می‌تواند سطح گلوکز ناشتا را به میزان قابل توجهی افزایش دهد.^{۶۶} به نظر می‌رسد که در زنان باردار، قرار گرفتن در معرض PM، مقاومت به انسولین مرتبط با بارداری را بیشتر افزایش داده و اثرات هم‌افزایی منجر به هیپرگلیسمی می‌گردد.^{۶۷}

یک سازوکار احتمالی در مورد ذرات معلق این است که؛ استنشاق آلودگی ذرات در هوای محیط، سطوح فاکتور نکروز توموری آلفا^{vi} و اینترلوکین ۶^{vii} را افزایش می‌دهد و باعث التهاب سیستمیک می‌شود،^{۶۷} که نقش اساسی در ایجاد مقاومت به انسولین دارد.^{۶۸} PM2.5 هم‌چنین با ایجاد استرس اکسیداتیو ریوی، پیام‌رسانی انسولین عروقی را مهار می‌کند.^{۶۹} علاوه بر این، ژنگ^{viii} و همکاران (۲۰۱۳) حدس زدند که PM2.5 ذخیره گلیکوژن کبدی (یک منبع حیاتی انرژی برای حفظ هموستاز گلوکز در سراسر بدن) را کاهش می‌دهد، که در نتیجه منجر به عدم تحمل گلوکز می‌گردد.^{۷۰}

ارتباط قوی‌تر مواجهه با آلودگی هوا و میزان گلوکز خون در سه ماهه دوم ممکن است با خطر کمتر اختلال متابولیک در سه ماهه اول، به دلیل پاسخ جبرانی سلول‌های بتا به مقاومت به انسولین شرح داده شود و در نتیجه تشخیص اثرات بالقوه آلودگی ذرات در این دوره دشوارتر است.^{۷۱} با این حال، در سه ماهه دوم، مقاومت به انسولین

ممکن است حساسیت زنان را به آلودگی هوا افزایش دهد.^{۵۸} در این مرور نظام‌مند به مطالعه‌هایی برخوردیم که به بررسی تاثیر آلاینده‌ها بر قند خون ناشتا (FBS) و اختلال تحمل گلوکز پرداخته بودند.^{۵۴،۵۶،۳۶،۳۵،۳۳،۳۲} با این حال، شواهد در مورد ارتباط بین آلاینده‌های هوا و هموستاز گلوکز در زنان باردار محدود است. نتایج مطالعات هواⁱ و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که مواجهه با PM10، PM2.5 و BC در دوران بارداری، به ویژه در سه ماهه دوم، اثرات جمععی و نامطلوبی بر سطح FBS، ایجاد می‌کند.^{۵۰} مطالعه لوⁱⁱ و همکاران (۲۰۱۷) در تایوان نشان داد که مواجهه با PM2.5 در سه ماهه دوم باعث افزایش سطح گلوکز در زنان باردار می‌گردد.^{۳۶} ژانگ و همکاران (۲۰۲۰) نیز گزارش نمودند که قرار گرفتن در معرض PM2.5 قبل از بارداری، باعث افزایش سطح گلوکز ناشتا، که یک شاخص خطرناک برای دیابت بارداری است، می‌شود.^{۴۹} نتایج مطالعه یائوⁱⁱⁱ و همکارانش (۲۰۲۰) افزایش خطر دیابت بارداری و سطوح بالاتر گلوکز را در ارتباط با قرار گرفتن در معرض آلاینده‌های هوا (PM2.5، PM10، SO2، O3)، به ویژه در دوره قبل از بارداری، نشان داد. بر اساس نتایج این مطالعه، پنجره‌های زمانی حداکثر اثر PM، SO2 و O3 بر دیابت بارداری متفاوت بودند. آن‌ها توالی زمانی دوره‌های حداکثر اثر را به شرح زیر گزارش نمودند: PM2.5، ۶ ماه قبل از آخرین قاعدگی، PM10، ۵ ماه قبل از LMP، SO2، ۳ ماه قبل از LMP و O3، ۳ ماه پس از LMP. آن‌ها بیشتر ارتباط بین مواجهه با آلودگی هوا و شاخص‌های هموستاز گلوکز را مشاهده کردند. نتایج مطالعه آن‌ها تأثیر مثبت مواجهه با آلودگی هوا در یک سال قبل از بارداری را بر هموستاز گلوکز در دوران بارداری تأیید می‌کند.^{۳۳} لین^{iv} و همکاران (۲۰۲۰) نیز مشاهده کردند که قرار گرفتن در معرض PM2.5، PM10 و SO2 در طول سه ماهه اول و دوم بارداری با افزایش سطح گلوکز ناشتا در تست خوراکی تحمل گلوکز (OGTT) مرتبط است.^{۳۵}

سازوکارهای بیولوژیک اثر آلودگی هوا بر اختلال

گلوکز

رابطه بین آلودگی هوا و هموستاز گلوکز پیچیده بوده و سازوکارهای دقیق پاتوفیزیولوژیکی چگونگی اثرات ذرات بر قند خون نامشخص است. در حال حاضر اطلاعات کمی

v - Liu

vi - Tumour Necrosis Factor alpha (TNF- α)

vii - Interleukin 6 (IL-6)

viii - Zheng

i - Hu

ii - Lu

iii - Yao

iv - Lin

نظر بیولوژیکی، دیابت بارداری فرآیندهای پاتوفیزیولوژیکی مشابهی با دیابت نوع ۲ دارد^{۷۷} و زنانی که مبتلا به دیابت بارداری تشخیص داده می‌شوند، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به دیابت نوع ۲ هستند.^۸ بنابراین قرار گرفتن در معرض آلاینده‌های هوا ممکن است خطر دیابت بارداری را از طریق مسیرهای مشابه افزایش دهد.

سازوکارهای پیشنهادی در مورد ارتباط بین آلودگی هوا و بیماری متابولیک عمدتاً شامل فرآیندهای پرواکسیداتیو و التهاب سیستمیک است. گزارش شده است که قرار گرفتن در معرض آلاینده‌های هوا، با اختلال عملکرد اندوتلیال، اختلال در واسطه‌های التهابی، از جمله فاکتور نکروز تومور α ، پروتئین واکنشی Cⁱⁱ، اینترلوکین ۱ بتاⁱⁱⁱ، اندوتلین-۱^{iv} و پروستاگلاندین E2 مرتبط است.^{۷۸،۷۹} به عبارت دیگر، التهاب سیستمیک است که منجر به انواع اختلال متابولیک می‌گردد.^{۷۵} مطالعات مبتنی بر جمعیت نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض آلاینده‌های هوا ممکن است توسط افزایش سطوح التهابی بدن، سطح هموگلوبین A1c^{۸۰،۸۱} و مقاومت به انسولین^{۷۸،۷۹} را افزایش دهند. هم‌چنین در مطالعات دیگر گزارش شده است که آلودگی هوا، با شاخص التهاب عمومی بالا (مانند پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا^v) و آدیپونکتین^{vi} پایین مرتبط است.^{۸۲} تصور می‌شود که IL-6 یک سایتوکین التهابی مزمن است که واسطه التهاب مزمن درجه پایین و مقاومت به انسولین می‌باشد. IL-6 پیام‌ها را از طریق دو مجموعه گیرنده فاکتور سطح سلولی؛ شامل گیرنده اینترلوکین ۶ (IL-6R) و گلیکوپروتئین ۱۳۰ (gp130) منتقل می‌کند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که سطح سرمی gp130 در بیماران مبتلا به دیابت بارداری بین هفته‌های ۲۴ تا ۲۸ بارداری و ۳ ماه پس از زایمان افزایش یافته است. افزایش غلظت gp130 سرم در بیماران مبتلا به دیابت بارداری ممکن است نشان دهنده یک سازوکار جبرانی باشد که پیام رسانی IL-6 داخل سلولی را کنترل و از فعال شدن مسیر IL-6/IL-6R جلوگیری می‌کند.^{۸۴} از سوی دیگر، آدیپونکتین منحصراً توسط سلول‌های چربی تولید می‌شود و مشخص است که با سطح انسولین ناشتا رابطه معکوس دارد.^{۸۵} آدیپونکتین دارای خواص ضد دیابتی است که

مرتبط با بارداری به سرعت توسعه می‌یابد و مواجهه با PM ممکن است این مقاومت به انسولین را بیشتر کند و منجر به افزایش قند خون شود.^{۳۶،۳۷}

بر اساس مطالعه هو و همکاران (۲۰۲۱)، ارتباط بین سطح قند خون ناشتا و آلاینده‌های هوا برای کربن سیاه قوی‌تر از PM2.5 و PM10 بود.^۵ ذرات کربن‌دار ممکن است باعث التهاب سیستمیک و استرس اکسیداتیو شوند،^{۷۳} که ممکن است سازوکارهای مهمی در زمینه اثرات گلیسمی آلودگی هوا باشد.^{۷۷}

سازوکارهای پاتوفیزیولوژیکی دیگری ممکن است یافته‌های متناقض درباره ارتباط آلودگی هوا با سطح گلوکز ناشتا و گلوکز بعد از غذا را توضیح دهند. شروع اختلال قند ناشتا بیشتر با مقاومت به انسولین کبدی ارتباط دارد، در حالی که اختلال در متابولیسم گلوکز بعد از غذا ممکن است به وضوح با مقاومت به انسولین عضلات مرتبط باشد.^{۷۴} قرار گرفتن در معرض آلاینده‌های هوا، به ویژه ذرات معلق، که دارای فعالیت‌های پرواکسیدان و پیش التهابی هستند، احتمالاً واکنش التهابی ناشی از کینازهای C-Jun N-ترمینالⁱ (JNKs) را فعال کرده و فسفوریلاسیون تیروزین بستر گیرنده انسولین ۱ را در کبد کاهش می‌دهند و منجر به اختلال عملکرد کبدی و پیام‌دهی غیرطبیعی انسولین می‌گردند.^{۷۷،۷۵} احتمالاً مقاومت به انسولین کبدی نسبت به مقاومت به انسولین در عضلات، علت مهم‌تری برای تأثیر منفی مواجهه با آلودگی ذرات بر متابولیسم گلوکز در زنان باردار می‌باشد.^۵

سازوکارهای احتمالی اثر آلاینده‌های مختلف هوا بر ایجاد دیابت بارداری

اگرچه سازوکارهای بیولوژیکی اثر آلاینده‌های هوا بر دیابت بارداری به خوبی شناخته نشده است، مطالعات آزمایشگاهی و اپیدمیولوژیک اخیر نقش آلاینده‌های هوا را در افزایش مقاومت به انسولین بیان نموده‌اند.^{۷۵} از طرفی دیابت بارداری یک تشدید پاتولوژیک افزایش فیزیولوژیک مقاومت به انسولین در دوران بارداری است.^{۷۶} هم مطالعات تجربی و هم اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که قرار گرفتن در معرض محیطی با آلاینده‌های هوا می‌تواند خطر مقاومت به انسولین را افزایش دهد، که به نوبه خود ممکن است منجر به ارتباط آشکار بین آلودگی هوا و دیابت بارداری شود.^{۳۷} از

ii - C-Reactive Protein (CRP)

iii- Interleukin 1 β

iv -Endothelin 1

v- hs-CRP

vi- Adiponectin

i - c-Jun N-Terminal Kinases (JNKs)

شامل استرس اکسیداتیو ریوی است، ایجاد شود. استرس شبکه آندوپلاسمی همچنین یک مسیر ممکن برای مقاومت به انسولین ناشی از قرار گرفتن در معرض PM2.5 است.^{۹۰} این مسیر با انواع سیستم‌های التهابی و سیگنال‌دهنده؛ استرس از جمله مسیرهای عامل هسته‌ای^{iv} (NF-κB) و مسیرهای کینازهای C-Jun N ترمینال و همچنین پاسخ‌های استرس اکسیداتیو تلاقی می‌کند، که همگی ممکن است بر متابولیسم لیپید و گلوکز تأثیر بگذارند.^{۷۰،۹۶}

با توجه به شباهت فرآیندهای پاتولوژیک بین T2DM و دیابت بارداری و این نکته مهم که هر دو با مقاومت به انسولین مشخص می‌شوند، مطالعات تجربی موجود ممکن است برخی از مسیرهای بالقوه‌ای را که توسط PM2.5 هموستاز گلوکز را در دوران بارداری تعدیل می‌کند، توضیح دهد. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که مواجهه مزمن با PM2.5 باعث ایجاد یا تشدید توسعه دیابت نوع ۲ می‌شود،^{۹۷،۹۸} بطوری‌که هم مطالعات اپیدمیولوژیک و هم تجربی، مواجهه با PM2.5 را با مقاومت به انسولین، التهاب احشایی، تغییرات در بافت چربی، و استرس شبکه آندوپلاسمی کبدی مرتبط می‌دانند.^{۸۲،۹۰،۹۹،۱۰۰} بر اساس شواهد مبتنی بر مطالعات حیوانی، قرار گرفتن در معرض PM2.5 ممکن است سیستم ایمنی ذاتی را فعال کرده و باعث التهاب ریه در موش‌ها شود. التهاب ریه می‌تواند منجر به التهاب سیستمیک از جمله بافت چربی گردیده، بنابراین منجر به مقاومت به انسولین و T2DM ناشی از چاقی می‌شود.^{۱۰۱،۱۰۲} علاوه بر این، استنشاق PM2.5 می‌تواند تولید گونه‌های فعال اکسیژن^v (ROS) را افزایش دهد و باعث ایجاد استرس اکسیداتیو در بافت چربی قهوه‌ای شود.^{۱۰۲،۱۰۳} استرس اکسیداتیو در بافت چربی قهوه‌ای ممکن است منجر به اختلال عملکرد متابولیک؛ از جمله کاهش حساسیت به انسولین شود.^{۸۲} علاوه بر این، به نظر می‌رسد قرار گرفتن در معرض PM2.5 باعث ایجاد اختلال در عملکرد اندوتلیال و سپس کاهش مصرف گلوکز محیطی و القای T2DM می‌شود.^{۷۰} مطالعه زو^{vi} و همکارانش (۲۰۱۷) نشان داد قرار گرفتن در معرض PM2.5 می‌تواند سیگنال‌دهی کینازهای C-Jun N ترمینال (JNKs) را فعال کند و فسفوریلاسیون سوبسترای گیرنده انسولین^{vii} (IRS-1) را

می‌تواند اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد را افزایش داده و در حساس شدن بافت به انسولین نقش داشته باشد. مطالعات نشان داده‌اند که سطوح بالای گلوکز می‌تواند تولید سلول‌های بتا و آزادسازی اینترلوکین ۱ بتا (IL-1β) را افزایش دهد و به دنبال آن اختلال عملکردی و آپوپتوز را به دنبال داشته باشد.^{۸۱}

علاوه بر مسیرهای التهابی، در مطالعات حیوانی مشاهده شده است که مواجهه با آلودگی هوا، بیان گیرنده گامای فعال شده با تکثیر پراکسی زومⁱ (PPAR-γ) را سرکوب کرده و در نتیجه حساسیت به انسولین و جذب گلوکز را کاهش می‌دهند و در نتیجه عدم تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین ایجاد می‌گردد.^{۷۰} لیⁱⁱ و همکاران (۲۰۱۳) این فرضیه را مطرح کردند که قرار گرفتن در معرض آلودگی هوای محیط ممکن است با فرآیندهای بازسازی عروق مادر در اوایل بارداری تداخل داشته باشد.^{۸۷} در همین حال دینⁱⁱⁱ و همکاران (۲۰۱۴) گزارش کرده‌اند که اختلال اتساع عروقی با اختلال عملکرد اندوتلیال همراه است.^{۸۸} بنابراین، زنان ممکن است در اوایل بارداری حساسیت بیشتری نسبت به آلودگی هوا داشته باشند.^{۳۲}

در ادامه به سازوکارهای مطرح شده در مورد هر یک از آلاینده‌های هوا می‌پردازیم:

ذرات معلق (PM): مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد نشان داده‌اند که مواجهه دراز مدت، میان‌مدت یا کوتاه‌مدت با PM2.5 همگی می‌توانند در افزایش FBG، هموگلوبین گلیکوزیله A1c (HbA1c) و دیابت تیپ دو (T2DM) در بزرگسالان غیر باردار نقش داشته باشند.^{۸۹-۹۱} ذرات معلق به عنوان یک محرک التهابی در نظر گرفته می‌شوند که می‌توانند سیتوکین‌های التهابی، از جمله IL-6 و TNF-a را افزایش دهند.^{۹۲} این سیتوکین‌های التهابی؛ پیام‌رسانی انسولین را مختل یا انسولین آزاد شده از سلول‌های بتا را مهار می‌کنند، که متعاقباً با کاهش فعالیت تیروزین کیناز گیرنده انسولین باعث مقاومت به انسولین می‌شوند.^{۹۳،۹۴} به عبارتی سرکوب پیام‌رسانی انسولین عروقی توسط PM2.5؛ ممکن است پیشرفت مقاومت سیستمیک به انسولین را تسریع کند.^{۹۹} علاوه بر این، مقاومت عروقی به انسولین و التهاب ناشی از مواجهه کوتاه مدت PM2.5 می‌تواند توسط سازوکاری که

iv - Nuclear Factor Kappa B (NF-κB)

v - reactive Oxygen Species (ROS)

vi - Xu

vii - Insulin Receptor Substrate 1 (IRS-1)

i - Peroxisome Proliferator- activated Receptor gamma (PPAR-γ or PPARG)

ii - Lee

iii - Dinh

ماکروگلوبولین، آدیپونکتین، و استئوپوننتین و همچنین کاهش سوبسترای گیرنده انسولین فسفریله شده ۱ را در کبد و بافت‌های چربی به دنبال قرار گرفتن در معرض حاد O3 مشاهده کردند.^{۱۰۹} بدین ترتیب استرس شبکه آندوپلاسمی به عنوان پیامد اختلال متابولیک حاد ناشی از O3 پیشنهاد گردید.^{۲۴}

تاثیر آلاینده‌ها بر اساس زمان مواجهه

قبل از بارداری

مرحله قبل از بارداری مرحله مهمی است که ممکن است مورد غفلت واقع شود. قرار گرفتن در معرض آلودگی هوا در این دوره می‌تواند بر سلامتی در دوران بارداری موثر باشد.^{۳۶} مطالعات نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض PM2.5 قبل از بارداری ممکن است باعث افزایش اختلال تحمل گلوکز گردیده و هموستاز گلوکز را مختل نماید.^{۳۶،۵۴} از طرفی دوره آمادگی برای بارداری زمان مستعدی برای ایجاد مقاومت به انسولین خواهد بود زیرا زنان در این دوره معمولاً به تغذیه خود توجه بیشتری می‌کنند که این خود منجر به تجمع چربی بیشتر می‌شود. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض PM2.5 قبل از بارداری می‌تواند منجر به تغییرات پاتولوژیک در پانکراس و التهاب اطراف مجرای شود، از طرفی بر اساس شواهد موجود، پاسخ اکسیداتیو و التهاب جفت در افزایش خطر دیابت بارداری ناشی از قرار گرفتن در معرض PM2.5 دخیل هستند.^{۱۱۰}

سه ماهه اول بارداری

سه ماهه اول به عنوان یک پنجره زمانی بحرانی برای رشد جفت شناخته شده است.^{۱۱۱} جفت نه تنها مسئول انتقال مواد مغذی از گردش خون مادر به جنین است، بلکه در فرآیندهای متابولیسم مادر نیز نقش دارد. گزارش شده است که تغییر عملکرد جفت ممکن است به توسعه دیابت بارداری کمک کند.^{۱۱۲} مقبولی و همکاران نشان داد که سه ماهه اول پنجره زمانی حساس برای ارتباط بین PM2.5 و افزایش سطح متیلاسیون DNA کروی جفت^{۱۱۳} است. علاوه بر این، یک رابطه مستقل معنادار بین افزایش سطح متیلاسیون DNA سراسری جفت و خطر دیابت بارداری نیز گزارش شده است.^{۱۱۴} بنابراین، ممکن است از نظر بیولوژیکی قابل قبول باشد که سه ماهه اول، پنجره زمانی آسیب‌پذیر در مورد

با افزایش سطح بیان عامل رونویسی ژن Nrf2ⁱ افزایش دهد. چنین تغییراتی در نهایت می‌تواند منجر به مقاومت به انسولین در سلول‌های کبدی شود.^{۹۶} دو مطالعه دیگر نشان دادند که اختلال در مسیر سیگنال انسولین ناشی از قرار گرفتن در معرض PM2.5 به دلیل کاهش در پیام‌رسانی فسفاتیدیلینوزیتول-۳-کیناز و پروتئین کینازⁱⁱ (PI3K/Akt) است.^{۶۷،۶۹} علاوه بر این، وضعیت طبیعی مقاومت به انسولین و تغییر متابولیسم در دوران بارداری، زنان باردار را در برابر اثر هیپرگلیسمی آلاینده هوا آسیب‌پذیرتر می‌کند.^{۱۰۴،۱۰۵}

دی اکسید گوگرد (SO2): سازوکارهای بیولوژیکی ارتباط مواجهه با SO2 و دیابت بارداری نیز هنوز نامشخص است. با این حال، امکان وجود چندین مسیر زیست‌شناختی؛ از جمله مقاومت به انسولین، اختلال عملکرد اندوتلیال و التهاب سیستمیک مطرح می‌گردد که آلودگی هوا را به دیابت نوع ۲ مرتبط می‌کند.^{۷۵،۱۰۶}

اکسید نیتریک (NO): NO یک فرستنده زیست‌شناختی ضروری است که برای القای مقاومت به انسولین شناخته شده است. ایزوفرماکایی NO سنتازⁱⁱⁱ (iNOS) توسط التهاب سیستمیک فعال می‌شود و تولید بیش از حد NO ممکن است به نوبه خود باعث اختلال در فعال شدن PPAR- γ و کاهش حساسیت به انسولین شود.^{۱۰۷} تولید بیش از حد سوپراکسید همچنین می‌تواند توسط iNOS القا شود که خود منجر به تشکیل اکسیدان قوی پراکسی نیتريت می‌گردد. این فرآیند بیان ناقل گلوکز تیپ ۴^{iv} (GLUT4) را در سلول‌های چربی و سلول‌های عضلانی کاهش می‌دهد و در نتیجه مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد اندوتلیال را تحریک می‌کند. علاوه بر این، پراکسی نیتريت برای کاهش ترشح یا تولید انسولین در سلول‌های بتا گزارش شده است.^{۱۰۸} با توجه به این که NO یک انتقال‌دهنده بالقوه در دیابت‌زایی است، NO استنشاق شده از هوای محیط احتمالاً وارد اندام‌ها یا بافت‌های حیاتی می‌شود و بنابراین افراد را در معرض دیابت بارداری قرار می‌دهد.^{۴۵}

ازن (O3): باس^v و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه خود بر روی موش‌ها، توانایی O3 را در القای عدم تحمل گلوکز و اثرات متابولیک سیستمیک نشان دادند آن‌ها افزایش آلفا ۲-

i- Nuclear Factor Erythroid 2 Related to Factor 2 (Nrf2)

ii- Phosphatidylinositol-3-Kinase and Protein Kinase (PI3K/Akt)

iii- Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)

iv- Glucose Transporter Type 4 (GLUT4)

v- Bass

آسیایی/جزیره اقیانوس آرام شایع‌تر است، که این یافته از مفهوم تنوع نژادی/قومی در خطرات ژنتیکی برای دیابت بارداری حمایت می‌کند.^{۱۱۶}

گروه خونی

کانگ^{۱۱۷} و همکارانش (۲۰۲۰) گزارش کرده‌اند که ارتباط PM2.5 با دیابت بارداری در زنان دارای گروه خونی A بارزتر است.^{۴۷} از آنجایی که دیابت یک بیماری چندعاملی است و سیستم گروه خونی ABO نیز دارای ویژگی‌های پایدار وراثت چند ژنی می‌باشد، ممکن است بین دیابت و گروه خونی ABO رابطه وجود داشته باشد.^{۱۱۷} به طور خاص، آنتی‌ژن‌های گروه‌های خونی ABO بر روی سطوح گلبول‌های قرمز خون بیان می‌شوند و به گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها که اجزای اصلی گیرنده‌های اختصاصی انسولین نیز هستند، متصل می‌شوند.^{۱۱۸} با توجه به حقایق فوق، افراد با گروه‌های خونی ABO مختلف ممکن است از نظر ابتلا به دیابت متفاوت باشند. سازوکارهای اساسی که توسط آن گروه خونی ABO ممکن است بر ایجاد دیابت تأثیر بگذارد، هنوز مشخص نیست. شواهد موجود نشان داده است که تنوع ژنتیکی در جایگاه ABO می‌تواند بر غلظت E-سلکتین^{۱۱۹} محلول در پلاسما تأثیر بگذارند. این نشانگر زیستی منعکس‌کننده اختلال عملکرد اندوتلیال است.^{۱۱۹} علاوه بر این، گزارش شده است که گروه خونی ABO دارای یک عامل ژنتیکی تعیین شده است که می‌تواند ترکیب میکروبیوتای روده را تعدیل کند،^{۱۲۰} و میکروبیوتای روده مشخص شده است که در ایجاد التهاب با درجه پایین نقش دارد.^{۱۲۱} از آنجایی که التهاب و اختلال عملکرد اندوتلیال به عنوان عوامل خطر مستقل برای T2DM به خوبی مستند شده است، گروه‌های خونی ABO مختلف ممکن است بر توسعه دیابت بارداری از طریق این مسیرها تأثیر بگذارند.

دیگر بررسی‌های مرور نظام‌مند و فراتحلیل

در زمینه ارتباط آلاینده‌های هوا و دیابت بارداری مطالعات مرور نظام‌مند و فراتحلیل محدودی وجود دارد و نتایج آن‌ها یکسان نمی‌باشند. یک بررسی نظام‌مند نیز نشان داد که قرار گرفتن در معرض SO₂ در سه ماهه دوم و قرار گرفتن در معرض NO₂ در سه ماهه اول قوی‌ترین ارتباط را با دیابت بارداری داشت.^{۲۱} یافته‌های یک فراتحلیل دیگر نیز نشان داد که آلودگی هوا فقط در معرض NO و SO₂ (به

تأثیرات قرار گرفتن در معرض PM2.5 بر دیابت بارداری باشد.

سه ماهه دوم

مقاومت به انسولین مرتبط با بارداری اغلب به دلیل فعالیت بدنی کمتر، افزایش وزن و تغییرات هورمونی در طول سه ماهه دوم به سرعت ایجاد می‌شود.^{۱۱۰} دلیل احتمالی مطرح شده برای افزایش خطر دیابت بارداری پس از قرار گرفتن در معرض آلودگی هوا در سه ماهه دوم ممکن است این باشد که نیازهای جنین از مادر در سه ماهه دوم افزایش یافته و جذب گلوکز لوله‌های کلیوی افزایش نمی‌یابد، و این منجر به افزایش سطح گلوکز خون می‌شود. علاوه بر این، اثرات اختلال عملکرد سلول β، التهاب و استرس اکسیداتیو پس از قرار گرفتن در معرض آلودگی هوا ممکن است شرایط دیابت بارداری را تشدید کند.^{۲۰،۳۲} بر اساس این شواهد، می‌توان نتیجه گرفت که مواجهه با PM2.5 بالا در سه ماهه دوم می‌تواند خطر دیابت بارداری را افزایش دهد، اما قدرت ارتباط ممکن است در شرایط مختلف محیطی متفاوت باشد.^{۴۰}

عوامل موثر بر ارتباط آلودگی هوا و دیابت بارداری

چو^۱ و همکارانش (۲۰۱۹) دریافتند که ارتباط بین آلودگی هوا و دیابت بارداری در بین زیر گروه‌های جمعیت تا حدودی متفاوت است بر اساس نتایج مطالعه آن‌ها PM2.5 در سه ماهه دوم به شدت با شانس نسبی دیابت بارداری در میان زنانی که جوان‌تر بودند مرتبط بود، در حالی که ارتباط بین NO₂ سه ماهه اول و دیابت بارداری در زنان دارای اضافه وزن و مولتی پار بارزتر بود.^{۲۲} این نتایج با برخی مطالعات محدود موجود که ارتباط قوی‌تری بین آلودگی هوا و دیابت بارداری در زنان جوان‌تر^{۳۱} و آن‌هایی که BMI قبل از بارداری بالاتری دارند^{۲۰} گزارش کرده‌اند مطابقت دارد. در مطالعه فلیش و همکاران (۲۰۱۶) زنان جوان مواجهه یافته با PM2.5 بالاتر در سه ماهه دوم بارداری در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به دیابت بارداری بودند.^{۲۱} برخی مطالعات حیوانی نیز نشان داد که در موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی، قرار گرفتن در معرض PM2.5 پیشرفت مقاومت سیستمیک به انسولین را تسریع می‌کند.^{۶۹}

هم‌چنین نتایج مطالعات ارتباط گسترده ژنوم نشان می‌دهد که انواع ژنتیکی مرتبط با مقاومت به انسولین و اختلال عملکرد سلول‌های β پانکراس در جمعیت‌های نژاد

باشند. ارتباط مشاهده شده بین مواجهه با آلاینده‌های هوا با سطوح گلوکز ناشتا^۲ نشان می‌دهد که توصیه‌های بالینی برای سلامت مادر باید با توجه به این مسئله بهبود یابد. بر این اساس با توجه به اهمیت سطح غیر طبیعی گلوکز به عنوان یک عامل خطر بالقوه برای دیابت و پیامدهای نامطلوب حاملگی، تلاش مستمر برای کاهش آلودگی ذرات هوای محیط و بهبود بیشتر کیفیت هوا برای به حداقل رساندن اثرات منفی کوتاه مدت و بلندمدت بر سلامتی زنان باردار ضروری است. اگرچه منابع اصلی آلودگی هوا خارج از کنترل افراد است، زنان باردار همچنان باید از روش‌های مواجهه کمتر با آلودگی هوا مطلع شوند. علاوه بر این، نهادهای مسئول مراقبت‌های بهداشتی عمومی باید از طریق آمادگی شبکه مراقبت‌های بهداشتی، غربالگری برای گلوکز مختل شده و هشدارهای به موقع، توصیه‌های پزشکی و آموزش بهداشت، وقوع دیابت بارداری را کاهش دهند. مطالعات هم‌گروهی آینده‌نگر با کیفیت بالا برای بهبود درک ما از این ارتباط مورد نیاز است. و انجام مطالعات بیشتری در کشورهای در حال توسعه با سطوح بالای آلودگی هوا ضروری به نظر می‌رسد.

سپاسگزاری: بدین‌وسیله از کلیه پژوهش‌گرانی که از مطالعات آن‌ها در مرور نظام‌مند کنونی استفاده گردیده است، تشکر و قدردانی می‌گردد. این بررسی حمایت مالی دریافت نکرده است. این مقاله مربوط است به طرح تحقیقاتی دوره پس‌دکتری دکتر سیما نظرپور با عنوان " بررسی ارتباط بین سطوح آلاینده‌های هوا با بروز دیابت بارداری " (با کد رهگیری ۲۶۸۰۶ پژوهان) در دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

اعلام تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

i-Bai
ii-Tang

References

1. Buchanan TA, Xiang AH, Page KA. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 639-49.
2. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Ramezani Tehrani F. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* 2019; 11: 11.
3. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 1-19.
4. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005; 115: 485-91.

ویژه قرار گرفتن در معرض SO₂) خطر دیابت بارداری را افزایش می‌دهد.^{۱۲۲} دو فراتحلیل منتشر شده در سال ۲۰۲۰ میلادی نیز نشان دادند که مواجهه با PM_{2.5} در طول سه ماهه دوم به طور قابل توجهی با شانس بالاتر دیابت بارداری همراه است.^{۲۱،۲۲} با این وجود، چندین فراتحلیل نشان داد که مواجهه با ذرات معلق هوا از نظر آماری با بروز دیابت بارداری مرتبط نیستند. ژانگ و همکارانش (۲۰۲۰) نتایج ۱۳ مطالعه اپیدمیولوژیک را در یک مطالعه فراتحلیل بررسی کرد و دریافتند که هیچ اثر قابل توجهی بین مواجهه با PM_{2.5}، PM₁₀ و NO₂ با دیابت بارداری مشاهده نشد.^{۲۰} نتایج منفی مشابهی نیز در فراتحلیل بایی^۱ و همکاران (۲۰۲۰) در بررسی ۳۳ مطالعه کوهسورت یافت شد.^{۱۲۴} متآنالیز دیگری از ۱۳ مطالعه توسط تانگ^{۱۱} و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که افزایش مواجهه با PM_{2.5} در طول بارداری با افزایش خطر دیابت بارداری ارتباطی ندارد، در حالی که همبستگی مثبت قرار گرفتن در معرض PM_{2.5} با دیابت بارداری در سه ماهه دوم یافت گردید.^{۱۲۳} شاید بتوان گفت علت اصلی تفاوت در نتایج این مرورهای نظام مند و متآنالیزها به تعداد و تنوع مطالعات وارد شده به هر یک از آن‌ها مربوط است.

بطور کلی تفاوت در سطوح آلاینده‌های مورد بررسی در مناطق مختلف، تفاوت‌ها در تعدیل متغیرهای مخدوش‌کننده، ویژگی‌های جمعیت، الگوهای سبک زندگی و شرایط پزشکی ممکن است به ناهمگونی در بین مطالعات نیز کمک کند.^{۴۷}

نتیجه‌گیری

بررسی نظام‌مند مطالعات محدود نشان داد که اختلال عملکرد سلول بتا، اختلال عصبی هورمونی، التهاب، استرس اکسیداتیو، میکروبیوتای روده و مقاومت به انسولین ممکن است در رابطه بین آلودگی هوا و دیابت بارداری دخیل

5. Hu Q, Wang D, Yue D, Xu C, Hu B, Cheng P, et al. Association of ambient particle pollution with gestational diabetes mellitus and fasting blood glucose levels in pregnant women from two Chinese birth cohorts. *Sci Total Environ* 2021; 762: 143176.
6. Kamana K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 (Suppl 2): 14-20.
7. Lawlor D, Fraser A, Lindsay R, Ness A, Dabelea D, Catalano P, et al. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. *Diabetologia* 2010; 53: 89-97.

8. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 1773-9.
9. Minooe S, Tehrani FR, Rahmati M, Mansournia MA, Azizi F. Diabetes incidence and influencing factors in women with and without gestational diabetes mellitus: A 15 year population-based follow-up cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 128: 24-31.
10. Ramezani Tehrani F, Hashemi S, Hasheminia M, Azizi F. Follow-up of women with gestational diabetes in the Tehran Lipid and Glucose Study (TLGS): a population-based cohort study. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 698-704.
11. Tobias DK, Stuart JJ, Li S, Chavarro J, Rimm EB, Rich-Edwards J, et al. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US women. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1735-42.
12. Chodick G, Tenne Y, Barer Y, Shalev V, Elchalal U. Gestational diabetes and long-term risk for dyslipidemia: a population-based historical cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8: e000870.
13. Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. Metabolic syndrome risk after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2014; 9: e87863.
14. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, Li AM, Chan MHM, Yuen LY, et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care* 2017; 40: 679-86.
15. Yang G-R, Dye TD, Li D. Effects of pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus on macrosomia and birth defects in Upstate New York. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 155: 107811.
16. Tam WH, Ma RCW, Yang X, Ko GTC, Tong PCY, Cockram CS, et al. Glucose intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero. *Pediatrics* 2008; 122: 1229-34.
17. Fraser A, Almqvist C, Larsson H, Långström N, Lawlor DA. Maternal diabetes in pregnancy and offspring cognitive ability: sibling study with 723,775 men from 579,857 families. *Diabetologia* 2014; 57: 102-9.
18. Zhang C, Rawal S, Chong YS. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? *Diabetologia* 2016; 59: 1385-90.
19. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F. The Relationship between Gestational Diabetes and Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Narrative Study. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2021; 22: 426-39. Available from: URL: <https://ijem.sbmu.ac.ir/article-1-2772-en.html>
20. Zhang H, Wang Q, He S, Wu K, Ren M, Dong H, et al. Ambient air pollution and gestational diabetes mellitus: A review of evidence from biological mechanisms to population epidemiology. *Sci Total Environ* 2020; 719: 137349.
21. Hu C-Y, Gao X, Fang Y, Jiang W, Huang K, Hua X-G, et al. Human epidemiological evidence about the association between air pollution exposure and gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2020; 180: 108843.
22. Choe S-A, Eliot MN, Savitz DA, Wellenius GA. Ambient air pollution during pregnancy and risk of gestational diabetes in New York City. *Environ Res* 2019; 175: 414-20.
23. Choe S-A, Kauderer S, Eliot MN, Glazer KB, Kingsley SL, Carlson L, et al. Air pollution, land use, and complications of pregnancy. *Sci Total Environ* 2018; 645: 1057-64.
24. Hu H, Ha S, Henderson BH, Warner TD, Roth J, Kan H, et al. Association of atmospheric particulate matter and ozone with gestational diabetes mellitus. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 853-9.
25. Jo H, Eckel SP, Chen J-C, Cockburn M, Martinez MP, Chow T, et al. Associations of gestational diabetes mellitus with residential air pollution exposure in a large Southern California pregnancy cohort. *Environ Int* 2019; 130: 104933.
26. Robledo CA, Mendola P, Yeung E, Männistö T, Sundaram R, Liu D, et al. Preconception and early pregnancy air pollution exposures and risk of gestational diabetes mellitus. *Environ Res* 2015; 137: 316-22.
27. Wu J, Laurent O, Li L, Hu J, Kleeman M. Adverse reproductive health outcomes and exposure to gaseous and particulate-matter air pollution in pregnant women. *Res Rep Health Effects Inst* 2016; 2016: 1-58.
28. Rammah A, Whitworth KW, Symanski E. Particle air pollution and gestational diabetes mellitus in Houston, Texas. *Environ Res* 2020; 190: 109988.
29. Malmqvist E, Jakobsson K, Tinnerberg H, Rignell-Hydbom A, Rylander L. Gestational diabetes and preeclampsia in association with air pollution at levels below current air quality guidelines. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 488-93.
30. Pedersen M, Olsen SF, Halldorsson TI, Zhang C, Hjortebjerg D, Ketznel M, et al. Gestational diabetes mellitus and exposure to ambient air pollution and road traffic noise: a cohort study. *Environ Int* 2017; 108: 253-60.
31. Fleisch AF, Kloog I, Luttmann-Gibson H, Gold DR, Oken E, Schwartz JD. Air pollution exposure and gestational diabetes mellitus among pregnant women in Massachusetts: a cohort study. *Environ Health* 2016; 15: 1-9.
32. Zhang H, Dong H, Ren M, Liang Q, Shen X, Wang Q, et al. Ambient air pollution exposure and gestational diabetes mellitus in Guangzhou, China: A prospective cohort study. *Sci Total Environ* 2020; 699: 134390.
33. Yao M, Liu Y, Jin D, Yin W, Ma S, Tao R, et al. Relationship between temporal distribution of air pollution exposure and glucose homeostasis during pregnancy. *Environ Res* 2020; 185: 109456.
34. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 603-5.
35. Lin Q, Zhang S, Liang Y, Wang C, Wang C, Wu X, et al. Ambient air pollution exposure associated with glucose homeostasis during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Environ Res* 2020; 190: 109990.
36. Lu M-C, Wang P, Cheng T-J, Yang C-P, Yan Y-H. Association of temporal distribution of fine particulate matter with glucose homeostasis during pregnancy in women of Chiayi City, Taiwan. *Environ Res* 2017; 152: 81-7.
37. Shen H-N, Hua S-Y, Chiu C-T, Li C-Y. Maternal exposure to air pollutants and risk of gestational diabetes mellitus in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 1604.
38. Ye B, Zhong C, Li Q, Xu S, Zhang Y, Zhang X, et al. The Associations of Ambient Fine Particulate Matter Exposure During Pregnancy With Blood Glucose Levels and Gestational Diabetes Mellitus Risk: A Prospective Cohort Study in Wuhan, China. *Am J Epidemiol* 2020; 189: 1306-15.

39. Yu G, Ao J, Cai J, Luo Z, Martin R, van Donkelaar A, et al. Fine particulate matter and its constituents in air pollution and gestational diabetes mellitus. *Environ Int* 2020; 142: 105880.
40. Zhang H, Zhao Y. Ambient air pollution exposure during pregnancy and gestational diabetes mellitus in Shenyang, China: a prospective cohort study. *Environ Sci Pollut Res* 2021; 28: 7806-14.
41. Zheng Y, Wen X, Bian J, Lipkind H, Hu H. Associations between the chemical composition of PM_{2.5} and gestational diabetes mellitus. *Environ Res* 2021; 198: 110470.
42. Abdo M, Ward I, O'Dell K, Ford B, Pierce JR, Fischer EV, et al. Impact of wildfire smoke on adverse pregnancy outcomes in Colorado, 2007–2015. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 3720.
43. Lavigne E, Yasseen III AS, Stieb DM, Hystad P, Van Donkelaar A, Martin RV, et al. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: differences by maternal comorbidities. *Environ Res* 2016; 148: 457-66.
44. Padula AM, Yang W, Lurmann FW, Balmes J, Hammond SK, Shaw GM. Prenatal exposure to air pollution, maternal diabetes and preterm birth. *Environ Res* 2019; 170: 160-7.
45. Pan S-C, Huang C-C, Lin S-J, Chen B-Y, Chan C-C, Guo Y-LL. Gestational diabetes mellitus was related to ambient air pollutant nitric oxide during early gestation. *Environ Res* 2017; 158: 318-23.
46. Hehua Z, Yang X, Qing C, Shanyan G, Yuhong Z. Dietary patterns and associations between air pollution and gestational diabetes mellitus. *Environ Int* 2021; 147: 106347.
47. Kang J, Liao J, Xu S, Xia W, Li Y, Chen S, et al. Associations of exposure to fine particulate matter during pregnancy with maternal blood glucose levels and gestational diabetes mellitus: Potential effect modification by ABO blood group. *Ecotoxicol Environ Saf* 2020; 198: 110673.
48. Williams AD, Grantz KL, Zhang C, Nobles C, Sherman S, Mendola P. Ambient volatile organic compounds and racial/ethnic disparities in gestational diabetes mellitus: are Asian/Pacific Islander women at greater risk? *Am J Epidemiol* 2019; 188: 389-97.
49. Zhang M, Wang X, Yang X, Dong T, Hu W, Guan Q, et al. Increased risk of gestational diabetes mellitus in women with higher prepregnancy ambient PM_{2.5} exposure. *Sci Total Environ* 2020; 730: 138982.
50. Melody SM, Wills K, Knibbs LD, Ford J, Venn A, Johnston F. Maternal exposure to ambient air pollution and pregnancy complications in Victoria, Australia. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 2572.
51. Jo H, Eckel SP, Chen J-C, Cockburn M, Martinez MP, Chow T, et al. Gestational diabetes mellitus, prenatal air pollution exposure, and autism spectrum disorder. *Environ Int* 2019; 133: 105110.
52. Rao X, Montresor-Lopez J, Puett R, Rajagopalan S, Brook RD. Ambient air pollution: an emerging risk factor for diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2015; 15: 1-11.
53. Dastoorpoor M, Khanjani N, Moradgholi A, Sarizadeh R, Cheraghi M, Estebarsari F. Prenatal exposure to ambient air pollution and adverse pregnancy outcomes in Ahvaz, Iran: a generalized additive model. *Int Arch Occup Environ Health* 2021; 94: 309-24.
54. Fleisch AF, Gold DR, Rifas-Shiman SL, Koutrakis P, Schwartz JD, Kloog I, et al. Air pollution exposure and abnormal glucose tolerance during pregnancy: the project Viva cohort. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 378-83.
55. Ha S, Sundaram R, Louis GMB, Nobles C, Seeni I, Sherman S, et al. Ambient air pollution and the risk of pregnancy loss: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2018; 109: 148-53.
56. Bahadar H, Maqbool F, Mostafalou S, Baeeri M, Rahimifard M, Navaei-Nigjeh M, et al. Assessment of benzene induced oxidative impairment in rat isolated pancreatic islets and effect on insulin secretion. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015; 39: 1161-9.
57. Gerber PA, Rutter GA. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. *Antiox Redox Signal* 2017; 26: 501-18.
58. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011; 34: 1660-8.
59. Mosafa N, Rahmani H, Sadeghi S, Roshani M, Amani D, Ghazanfari T. Particulate matter effects on peritoneal macrophages inflammatory function in C57BL/6 mice. *Pejouhesh dar Pezeshki* 2019; 43. Available from: URL: <https://pejouhesh.sbmu.ac.ir/article-1-1918-en.html>
60. Rahmani H, Sadeghi S, Taghipour N, Roshani M, Amani D, Ghazanfari T, et al. The Effects of Particulate Matter on C57BL/6 Peritoneal and Alveolar Macrophages. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2020; 19: 647-59.
61. Chuang K-J, Yan Y-H, Chiu S-Y, Cheng T-J. Long-term air pollution exposure and risk factors for cardiovascular diseases among the elderly in Taiwan. *Occup Environ Med* 2011; 68: 64-8.
62. Wallwork RS, Colicino E, Zhong J, Kloog I, Coull BA, Vokonas P, et al. Ambient fine particulate matter, outdoor temperature, and risk of metabolic syndrome. *Am J Epidemiol* 2017; 185: 30-9.
63. Yang B-Y, Qian ZM, Li S, Chen G, Bloom MS, Elliott M, et al. Ambient air pollution in relation to diabetes and glucose-homeostasis markers in China: a cross-sectional study with findings from the 33 Communities Chinese Health Study. *Lancet Planet Health* 2018; 2: e64-e73.
64. Li W, Dorans KS, Wilker EH, Rice MB, Kloog I, Schwartz JD, et al. Ambient air pollution, adipokines, and glucose homeostasis: The Framingham Heart Study. *Environ Int* 2018; 111: 14-22.
65. Liu F, Guo Y, Liu Y, Chen G, Wang Y, Xue X, et al. Associations of long-term exposure to PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂ with type 2 diabetes mellitus prevalence and fasting blood glucose levels in Chinese rural populations. *Environ Int* 2019; 133: 105213.
66. Xu M-X, Ge C-X, Qin Y-T, Gu T-T, Lou D-S, Li Q, et al. Prolonged PM_{2.5} exposure elevates risk of oxidative stress-driven nonalcoholic fatty liver disease by triggering increase of dyslipidemia. *Free Radic Biol Med* 2019; 130: 542-56.
67. Sun Q, Yue P, Deiluiis JA, Lumeng CN, Kampfrath T, Mikolaj MB, et al. Ambient air pollution exaggerates adipose inflammation and insulin resistance in a mouse model of diet-induced obesity. *Circulation* 2009; 119: 538-46.
68. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25: 4-7.
69. Haberzettl P, O'Toole TE, Bhatnagar A, Conklin DJ. Exposure to fine particulate air pollution causes vascular insulin resistance by inducing pulmonary oxidative stress. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 1830-9.

70. Zheng Z, Xu X, Zhang X, Wang A, Zhang C, Hüttmann M, et al. Exposure to ambient particulate matter induces a NASH-like phenotype and impairs hepatic glucose metabolism in an animal model. *J Hepatol* 2013; 58: 148-54.
71. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 259-70.
72. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Clemente G, Hu J, Pontecorvi A, et al. Insulin resistance alters islet morphology in nondiabetic humans. *Diabetes* 2014; 63: 994-1007.
73. Li W, Dorans KS, Wilker EH, Rice MB, Ljungman PL, Schwartz JD, et al. Short-term exposure to ambient air pollution and biomarkers of systemic inflammation: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 1793-800.
74. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1130-9.
75. Rajagopalan S, Brook RD. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights. *Diabetes* 2012; 61: 3037-45.
76. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 3342.
77. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 103-13.
78. Achilleos S, Kioumourtzoglou M-A, Wu C-D, Schwartz JD, Koutrakis P, Papatheodorou SI. Acute effects of fine particulate matter constituents on mortality: A systematic review and meta-regression analysis. *Environ Int* 2017; 109: 89-100.
79. Calderon-Garciduenas L, Villarreal-Calderon R, Valencia-Salazar G, Henriquez-Roldan C, Gutiérrez-Castrellón P, Torres-Jardon R, et al. Systemic inflammation, endothelial dysfunction, and activation in clinically healthy children exposed to air pollutants. *Inhal Toxicol* 2008; 20: 499-506.
80. Tamayo T, Rathmann W, Krämer U, Sugiri D, Grabert M, Holl RW. Is particle pollution in outdoor air associated with metabolic control in type 2 diabetes? *PloS One* 2014; 9: e91639.
81. Teichert T, Vossoughi M, Vierkötter A, Sugiri D, Schikowski T, Schulte T, et al. Association between traffic-related air pollution, subclinical inflammation and impaired glucose metabolism: results from the SALIA study. *PloS One* 2013; 8: e83042.
82. Brook RD, Xu X, Bard RL, Dvonch JT, Morishita M, Kaciroti N, et al. Reduced metabolic insulin sensitivity following sub-acute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air pollution. *Sci Total Environ* 2013; 448: 66-71.
83. Lucht S, Hennig F, Moebus S, Führer-Sakel D, Herder C, Jöckel K-H, et al. Air pollution and diabetes-related biomarkers in non-diabetic adults: A pathway to impaired glucose metabolism? *Environ Int* 2019; 124: 370-92.
84. Kuźmicki M, Telejko B, Lipińska D, Pliszka J, Wilk J, Wawrusiewicz-Kurylonek N, et al. The IL-6/IL-6R/sgp130 system and Th17 associated cytokines in patients with gestational diabetes. *Endokrynol Pol* 2014; 65: 169-75.
85. Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, Kengne AP. Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep* 2013; 13: 435-44.
86. Maedler K, Sergeev P, Ris F, Oberholzer J, Joller-Jemelka HI, Spinas GA, et al. Glucose-induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest* 2002; 110: 851-60.
87. Lee P-C, Roberts JM, Catov JM, Talbott EO, Ritz B. First trimester exposure to ambient air pollution, pregnancy complications and adverse birth outcomes in Allegheny County, PA. *Matern Child Health J* 2013; 17: 545-55.
88. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 406960.
89. Liu F, Guo Y, Liu Y, Chen G, Wang Y, Xue X, et al. Associations of long-term exposure to PM1, PM2.5, NO2 with type 2 diabetes mellitus prevalence and fasting blood glucose levels in Chinese rural populations. *Environ Int* 2019; 133: 105213.
90. Lucht SA, Hennig F, Matthiessen C, Ohlwein S, Icks A, Moebus S, et al. Air pollution and glucose metabolism: an analysis in non-diabetic participants of the Heinz Nixdorf recall study. *Environ Health Perspect* 2018; 126: 047001.
91. Qiu H, Schooling CM, Sun S, Tsang H, Yang Y, Lee RS-y, et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and type 2 diabetes mellitus in elderly: A cohort study in Hong Kong. *Environ Int* 2018; 113: 350-6.
92. Tamagawa E, Bai N, Morimoto K, Gray C, Mui T, Yatera K, et al. Particulate matter exposure induces persistent lung inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 295: L79-L85.
93. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(Supplement 2): S112-S9.
94. Kim JH, Bachmann RA, Chen J. Interleukin-6 and insulin resistance. *Vitam Horm* 2009; 80: 613-33.
95. Laing S, Wang G, Briazova T, Zhang C, Wang A, Zheng Z, et al. Airborne particulate matter selectively activates endoplasmic reticulum stress response in the lung and liver tissues. *Am J Cell Physiol* 2010; 299: C736-C49.
96. Xu J, Zhang W, Lu Z, Zhang F, Ding W. Airborne PM2.5-induced hepatic insulin resistance by Nrf2/JNK-mediated signaling pathway. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 787.
97. Chen H, Burnett RT, Kwong JC, Villeneuve PJ, Goldberg MS, Brook RD, et al. Risk of incident diabetes in relation to long-term exposure to fine particulate matter in Ontario, Canada. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 804-10.
98. Feng S, Gao D, Liao F, Zhou F, Wang X. The health effects of ambient PM2.5 and potential mechanisms. *Ecotoxicol Environ Saf* 2016; 128: 67-74.
99. Wolf K, Popp A, Schneider A, Breiter S, Hampel R, Rathmann W, et al. Association between long-term exposure to air pollution and biomarkers related to insulin resistance, subclinical inflammation, and adipokines. *Diabetes* 2016; 65: 3314-26.
100. Xu X, Liu C, Xu Z, Tzan K, Zhong M, Wang A, et al. Long-term exposure to ambient fine particulate pollution

- induces insulin resistance and mitochondrial alteration in adipose tissue. *Toxicol Sci* 2011; 124: 88-98.
101. Rao X, Patel P, Puett R, Rajagopalan S. Air pollution as a risk factor for type 2 diabetes. *Toxicol Sci* 2015; 143: 231-41.
102. Xu Z, Xu X, Zhong M, Hotchkiss IP, Lewandowski RP, Wagner JG, et al. Ambient particulate air pollution induces oxidative stress and alterations of mitochondria and gene expression in brown and white adipose tissues. *Part Fibre Toxicol* 2011; 8: 1-14.
103. Li Z, Tang Y, Song X, Lazar L, Li Z, Zhao J. Impact of ambient PM2.5 on adverse birth outcome and potential molecular mechanism. *Ecotoxicol Environ Saf* 2019; 169: 248-54.
104. Laumbach RJ. Outdoor air pollutants and patient health. *Am Fam Physician* 2010; 81: 175-80.
105. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17: 171-80.
106. Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC, Hoffmann B, Schindler C, Künzli N, et al. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 381-9.
107. Corzo C, Griffin PR. Targeting the peroxisome proliferator-activated receptor- γ to counter the inflammatory milieu in obesity. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 395-403.
108. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 816-23.
109. Bass V, Gordon CJ, Jarema KA, MacPhail RC, Cascio WE, Phillips PM, et al. Ozone induces glucose intolerance and systemic metabolic effects in young and aged Brown Norway rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 273: 551-60.
110. Yi L, Wei C, Fan W. Fine-particulate matter (PM2.5), a risk factor for rat gestational diabetes with altered blood glucose and pancreatic GLUT2 expression. *Gynecol Endocrinol* 2017; 33: 611-6.
111. Michikawa T, Morokuma S, Fukushima K, Kato K, Nitta H, Yamazaki S. Maternal exposure to air pollutants during the first trimester and foetal growth in Japanese term infants. *Environ Pollut* 2017; 230: 387-93.
112. Holland O, Dekker Nitert M, Gallo LA, Vejzovic M, Fisher JJ, Perkins AV. Review: Placental mitochondrial function and structure in gestational disorders. *Placenta* 2017; 54: 2-9.
113. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Adabi E, Asadollah-Pour E, Sadeghi M, Mohammad-Nabi S, et al. Air pollution during pregnancy and placental adaptation in the levels of global DNA methylation. *PloS One* 2018; 13: e0199772.
114. Reichetzeder C, Putra SD, Pfab T, Slowinski T, Neuber C, Kleuser B, et al. Increased global placental DNA methylation levels are associated with gestational diabetes. *Clin Epigenetics* 2016; 8: 1-10.
115. Cai M, Tan KH, Ang SB. I-ACT: Integrated study on effect of Activity on Complications in pregnancy: study protocol of a multiethnic prospective cohort study. *BMJ Open* 2019; 9: e025970.
116. Ramachandran A, Ma RC, Snehalatha C. Diabetes in Asia. *Lancet* 2010; 375: 408-18.
117. Qureshi MA, Bhatti R. Frequency of ABO blood groups among the diabetes mellitus type 2 patients. *Journal of the College of Physicians and Surgeons-pakistan: JCP-SP* 2003; 13: 453-5.
118. Dean L, Dean L. Blood groups and red cell antigens: NCBI Bethesda; 2005. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2261/>
119. Qi L, Cornelis MC, Kraft P, Jensen M, van Dam RM, Sun Q, et al. Genetic variants in ABO blood group region, plasma soluble E-selectin levels and risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 1856-62.
120. Mäkivuokko H, Lahtinen SJ, Wacklin P, Tuovinen E, Tenkanen H, Nikkilä J, et al. Association between the ABO blood group and the human intestinal microbiota composition. *BMC Microbiol* 2012; 12: 1-12.
121. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes* 2012; 3: 279-88.
122. Elshahidi MH. Outdoor air pollution and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Public Health* 2019; 48: 9-19.
123. Tang X, Zhou J-B, Luo F, Han Y, Heianza Y, Cardoso MA, et al. Air pollution and gestational diabetes mellitus: evidence from cohort studies. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8: e000937.
124. Bai W, Li Y, Niu Y, Ding Y, Yu X, Zhu B, et al. Association between ambient air pollution and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res* 2020; 185: 109471.

Review Article

The Relationship Between Air Pollution and Gestational Diabetes Incidence: A Systematic Review

Nazarpour S , Ramezani Tehrani F 

Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: fah.tehrani@gmail.com

Received: 12/02/2022 Accepted: 11/05/2022

Abstract

Introduction: Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common complications occurring during pregnancy. This disorder is associated with adverse outcomes for mothers and their infants. Air pollution is one of the environmental stimuli that may predispose pregnant women to GDM. This systematic review examined studies on the relationship between air pollution and GDM incidence. **Materials and Methods:** In this systematic review, the PubMed, Web of Science, and Scopus databases, as well as Persian databases of SID, Irandoc, and Magiran, were searched for related English and Persian articles using appropriate keywords until September 11, 2021. Out of 36175 related articles in the initial search, 31 eligible studies were evaluated. The quality of the articles was assessed using the Newcastle-Ottawa scale. **Results:** The review included 29 cohort studies, a case-control study, and a cross-sectional study. The quality assessment results showed that of the 31 studies selected, 29 (93.5%) were high quality studies, and only two (6.5%) were moderate quality studies. PM2.5 pollutants followed by NO2 pollutants were the most examined in the studies. **Conclusion:** The results showed a direct relationship between air pollutants and GDM. The systematic review of the studies revealed that inflammation, oxidative stress, β -cell dysfunction, neurological, hormonal imbalance, intestinal microbiota imbalance, and insulin resistance may be involved in the association between air pollution and GDM.

Keywords: Gestational diabetes, Air pollution, Air pollutants, Insulin resistance, Nitrogen dioxide, Particulate matter