

ความเสี่ยงของการได้รับโปรเจสเตอโรนเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เมตต้า

ศิวานนท์ รัตนกนกชัย¹, มาลินี เหล่าไพบูลย์¹, อุษณีย์ สังคมกำแพง², พอใจ พัทธนิษฐ์ธรรม¹

¹ภาควิชาวิทยาการระบาดและชีวสถิติ คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²กลุ่มงานสูติรีเวชกรรม โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

Risk of Progesterone for Preventing Preterm Delivery on Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis

Siwanon Rattananokchai¹, Malinee Laopaiboon¹, Ussanee Sangkomkamhang², Porjai Pattanittum¹

¹Department of Epidemiology and Biostatistics, Faculty of Public Health, Khon Kaen University

²Department of Obstetrics and Gynecology, Khon Kaen Hospital

หลักการและวัตถุประสงค์: โปรเจสเตอโรน (Progesterone) ช่วยป้องกันการคลอดก่อนกำหนด การได้โปรเจสเตอโรนอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (Gestational diabetes mellitus: GDM) วัตถุประสงค์เพื่อประเมินความเสี่ยงของการได้รับโปรเจสเตอโรนเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดต่อการเกิด GDM

วิธีการศึกษา: เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เมตต้า สืบค้นรายงานวิจัยในฐานข้อมูลออนไลน์และวารสารการแพทย์ในฐาน TCI ด้วยมือ (hand searching) ถึงวันที่ 12 พฤษภาคม 2559 กำหนดเงื่อนไขเป็นรายงานวิจัยเชิงสังเกตหรือเชิงทดลองที่ศึกษาความเสี่ยงของโปรเจสเตอโรนต่อการเกิด GDM ประเมินอคติงานวิจัยเชิงสังเกตโดยใช้ Newcastle-Ottawa Scale และรายงานวิจัยเชิงทดลองใช้ Cochrane Risk of Bias tool ดำเนินการคัดเลือกรายงานวิจัยและเก็บรวบรวมข้อมูลโดยนักวิจัยสองคนอย่างอิสระต่อกันและร่วมกันหาข้อสรุปในกรณีที่มีความเห็นไม่ตรงกัน

ผลการศึกษา: รายงานวิจัยผ่านเงื่อนไข 7 รายงาน ศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ 4,984 ราย ทุกรายงานใช้โปรเจสเตอโรนรูปแบบ 17 α hydroxyprogesterone caproate (17 OHP-C) พบว่ามีความเสี่ยงเกิดอคติสูง 2 รายงาน ไม่ชัดเจน 3 รายงาน การศึกษาเชิงสังเกตพบ 17 OHP-C เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด GDM อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (pooled OR_{adj} (random) 2.0; 95% CI 1.3-3.3; 5 studies; 3,791 participants) ไม่มี

Background and Objective: Progesterone has been used for preventing preterm delivery. It may increase risk of gestational diabetes mellitus (GDM). We conducted a systematic review and meta-analysis to investigate risk of progesterone for preventing preterm delivery on GDM.

Method: We systematically searched for studies in electronic databases and hand searching medical journals evaluated by TCI until May 12 2016. We included analytical observational and experimental studies reporting risk of progesterone for preventing preterm delivery on GDM. We assessed risk of bias (RoB) by using Newcastle-Ottawa Scale for observational studies and Cochrane RoB tool for experimental studies. Two reviewers independently screened and selected papers and assessed RoBs and performed data extraction for each included study.

Result: Seven studies involved 4,984 pregnant women were included; all of them used 17 α hydroxyprogesterone caproate (17 OHP-C) for preventing preterm delivery. Two observational studies were assessed as at high RoB, while of the remaining studies were at unclear. There was a significant increase risk of 17 OHP-C on GDM in five observational studies (pooled OR_{adj} (random) 2.0; 95% CI 1.3 - 3.3; 3,791 participants) but not significant in two experimental studies (pooled OR (fixed) 1.1; 95% CI 0.7 - 1.7 1,193 participants). A significant increase risk

นัยสำคัญทางสถิติในการศึกษาเชิงทดลอง (pooled OR (fixed) 1.1; 95% CI 0.7-1.7; 2 studies; 1,193 participants) และพบว่า 17 OHP-C เพิ่มความเสี่ยงต่อความผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือดจากการตรวจ Glucose challenge test (GCT) (pooled OR_{adj} (fixed) 1.7; 95% CI 1.2-2.5; 3 studies; 811 participants)

สรุป: การได้รับโปรเจสเตอโรนเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดมีผลต่อการเกิด GDM ไม่ชัดเจน รายงานวิจัยที่สืบค้นได้ส่วนมากมีความเสี่ยงของอคติไม่ชัดเจนหรือเสี่ยงสูงควรมีการศึกษา Randomized control trial (RCT) และ Cohort study โดยมีวิธีการศึกษาที่ชัดเจนและมีขนาดตัวอย่างเหมาะสม

คำสำคัญ: โปรเจสเตอโรน โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ศรีนครินทร์เวชสาร 2559; 31(6): 355-64. • Srinagarind Med J 2016; 31(6): 355-64.

บทนำ

โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus: GDM) หมายถึง หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานในระหว่างการตั้งครรภ์¹ พบอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ร้อยละ 1-14 แตกต่างกันตามประชากรและวิธีการวินิจฉัย²

ในระหว่างการตั้งครรภ์หญิงตั้งครรภ์จะสร้างฮอร์โมนโปรเจสเตอโรน (progesterone) และฮอร์โมนอื่นๆ จากรกเพิ่มขึ้น ฮอร์โมนเหล่านี้มีผลให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ในขณะตั้งครรภ์ ร่างกายนำกลูโคสไปใช้ได้ลดลง หญิงตั้งครรภ์ที่ร่างกายสามารถปรับตัวได้โดยดื้ออินซูลินเพิ่มขึ้นจะสามารถนำกลูโคสกลับเข้าเซลล์ได้ หากหญิงตั้งครรภ์มีปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินมากขึ้นหรือทำให้หลังอินซูลินลดลงจะเพิ่มโอกาสการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ได้มากขึ้น³ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคเบาหวาน ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย (BMI) ประวัติการคลอดทารกตัวโต ประวัติเป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มีญาติเป็นโรคเบาหวาน เชื้อชาติชาวอเมริกัน แอฟริกา และเอเชีย^{4,5} การตั้งครรภ์แฝด⁶ และการได้รับยาเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด เช่น ยาระงับการหดตัวของมดลูกและยาสแตียรอยด์เพื่อเร่งการเจริญเติบโตของปอดทารก^{7,8}

มีการศึกษาพบว่า ฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนมีบทบาทสำคัญในการตั้งครรภ์และการเจ็บครรภ์คลอด การตั้งครรภ์จนครบกำหนดจะสร้างโปรเจสเตอโรนประมาณ 250-300 มก.ต่อวัน และจะมีระดับโปรเจสเตอโรนในกระแสเลือดของหญิงตั้งครรภ์ประมาณ 100-200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

of 17 OHP-C on abnormal Glucose challenge test (GCT) (pooled OR_{adj} (fixed) 1.7; 95% CI 1.2 - 2.5; 3 studies; 811 participants).

Conclusion: This review demonstrates the potential effect of 17 OHP-C on increased risk of GDM remains unclear. Most studies had unclear RoB. Further well-designed and adequate sample size from cohort studies or RCTs are needed to draw robust conclusions for the effects of progesterone for preventing preterm delivery on GDM.

Keyword: progesterone, gestational diabetes mellitus, systematic review

(ng/ml)⁹ การยับยั้งการสร้างหรือออกฤทธิ์ของโปรเจสเตอโรนจะมีผลต่อการคลอด¹⁰ กลไกการออกฤทธิ์ของโปรเจสเตอโรนได้แก่ 1) ด้านการอักเสบ (anti-inflammatory effect) ซึ่งจะช่วยหยุดการสมบูรณ์ของปากมดลูก (maturation)¹¹ และ 2) ลดการสร้าง corticotropin-releasing hormone (CRH) ที่รก¹² ปัจจุบันมีการใช้โปรเจสเตอโรนในรูปแบบการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular progesterone) โดยฉีด 17 α hydroxyprogesterone caproate (17 OHP-C) การสอดทางช่องคลอด (vaginal progesterone) และการรับประทาน (oral micronized progesterone) ซึ่งให้ในระหว่างอายุครรภ์ 16-20 สัปดาห์ จนถึงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์

มีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เมตต้าของ Dodd และคณะ¹³ พบว่าโปรเจสเตอโรนสามารถลดการคลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มีประวัติการคลอดก่อนกำหนดได้ร้อยละ 40 (RR 0.6; 95% CI 0.4 - 0.7; 10 studies; 1,750 participants) เมื่อเปรียบเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้รับโปรเจสเตอโรน

จากหลักฐานดังกล่าวหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับโปรเจสเตอโรนเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในช่วงไตรมาสที่สองของการตั้งครรภ์ร่วมกับโปรเจสเตอโรนที่รกผลิตขึ้นเองในปริมาณที่สูงในขณะตั้งครรภ์อาจทำให้หญิงตั้งครรภ์ดังกล่าวมีปริมาณโปรเจสเตอโรนในร่างกายที่สูงเกินไปและส่งผลให้เกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ได้

การศึกษาเกี่ยวกับความเสี่ยงของการได้รับโปรเจสเตอโรนเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่ผ่านมายังไม่ชัดเจน¹⁴⁻¹⁶ จึงมีความ

จำเป็นที่จะต้องมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์เมตาดาต้า (meta-analysis) เพื่อหาข้อสรุปความเสี่ยงของการได้รับโปรเจสเตอโรนต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ อันจะเป็นประโยชน์ในการกำหนดเกณฑ์การคัดกรองโรคเบาหวานในหญิงตั้งครรภ์กลุ่มเสี่ยงดังกล่าวเพิ่มเติมจากแนวทางการคัดกรองโรคเบาหวานในปัจจุบันตามเกณฑ์ของ American Diabetes Association (ADA)²

วิธีการศึกษา

การวิจัยครั้งนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เมตาดาต้า (systematic review and meta-analysis) โดยสืบค้นรายงานวิจัยจากฐานข้อมูลบทความวารสารอิเล็กทรอนิกส์ออนไลน์ ได้แก่ MEDLINE (Pubmed), SCOPUS, WEB OF SCIENCE, CENTRAL, OVID MEDLINE, EBSCO, LILACS, Open Grey, Thai Journals online, ThaiLIS และ Digital portal of Thai health science journals และสืบค้นรายงานวิจัยด้วยมือ (hand searching) จากวารสารการแพทย์ที่อยู่ในฐาน TCI กลุ่ม 1 และกลุ่ม 2 ตั้งแต่เริ่มแรกจนถึงวันที่ 12 พฤษภาคม 2559 ทุกขั้นตอนของการทบทวนวรรณกรรม นักวิจัย 2 คน (ศิวานนท์ รัตนะกนกชัย และมาลินี เหล่าไพบุลย์) ดำเนินการโดยอิสระต่อกัน หากความคิดเห็นไม่ตรงกันได้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อหาข้อสรุป ผู้เชี่ยวชาญเชิงเนื้อหา (ผู้เชี่ยวชาญสังคมกำหนด) และผู้เชี่ยวชาญเชิงระเบียบวิธี (พอใจ พัทธินิตย์ธรรม) โดยมีรายละเอียดการดำเนินการวิจัยดังนี้

1 กำหนดเงื่อนไขการคัดเลือกรายงานวิจัย

1.1 รูปแบบของการศึกษา 1) เป็นงานวิจัยที่มีรูปแบบการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) แบบ cohort study หรือ case-control study หรือ retrospective cohort study หรือ 2) เป็นงานวิจัยที่มีรูปแบบการศึกษาเชิงทดลอง (experimental study) แบบ randomized controlled trial (RCT)

1.2 ผู้เข้าร่วมการศึกษา หญิงตั้งครรภ์ที่ไม่มีประวัติเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2

1.3 intervention/exposure การได้รับโปรเจสเตอโรนเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในทุกรูปแบบ เปรียบเทียบกับการไม่ได้รับโปรเจสเตอโรนหรือได้รับยาหลอก (placebo) อายุครรภ์ที่เริ่มได้รับโปรเจสเตอโรนอยู่ในช่วงไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์ (อายุครรภ์ 13-27 สัปดาห์)

1.4 ผลลัพธ์ที่ศึกษา

1.4.1 ผลลัพธ์หลัก คือ การเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์

1.4.2 ผลลัพธ์รอง 1) ในหญิงตั้งครรภ์ ได้แก่ 1.1) ผลการยับยั้งการคลอดก่อนกำหนด 1.2) ผลข้างเคียงจากการได้รับโปรเจสเตอโรน เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดระคายเคือง 2) ในทารก ได้แก่ 2.1) ลักษณะความเป็นเพศชายและเพศหญิงมากกว่าหรือน้อยกว่าเด็กปกติ (abnormal gender-specific roles) 2.2) พัฒนาการทางร่างกายตามวัย 2.3) การเกิดความพิการแต่กำเนิด

2. กลยุทธ์ที่ใช้ในการสืบค้น กำหนดคำสืบค้นโดยใช้หลัก PICO 1) Participant (P) คือ หญิงตั้งครรภ์ pregnant women, pregnancy, maternal 2) Intervention (I) คือ โปรเจสเตอโรน progesterone, intramuscular progesterone, 17 alpha hydroxyprogesterone, vaginal progesterone, oral progesterone 3) Outcome (O) คือ โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ gestational diabetes mellitus ใช้โปรแกรม Mendeley¹⁷ ในการจัดการระเบียบงานวิจัยที่สืบค้นได้

3. การคัดเลือกรายงานวิจัย นักวิจัยคัดเลือกรายงานวิจัยโดยอิสระต่อกันตามเงื่อนไขการคัดเลือกรายงานวิจัยจากนั้นพิจารณาเลือกรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ตามเงื่อนไข หากไม่เป็นไปตามเกณฑ์จะพิจารณาคัดออกพร้อมระบุเหตุผล ดำเนินการโดยใช้โปรแกรม Covidence¹⁸

4. การประเมินอคติ นักวิจัยประเมินอคติรายงานวิจัยโดยอิสระต่อกันโดยใช้เครื่องมือดังนี้

4.1 การประเมินอคติแต่ละด้าน ในการศึกษาแบบ observational study ประเมินอคติ (bias) ตามแนวทางของ Newcastle Ottawa Scales for Cohort and Case-control studies¹⁹ ในการศึกษาแบบ RCT ประเมินอคติตามแนวทางของ The Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool²⁰ ให้เกณฑ์การประเมินในแต่ละด้านเป็น ความเสี่ยงต่ำ (low risk of bias) ความเสี่ยงสูง (high risk of bias) และไม่ชัดเจน (unclear risk of bias)

4.2 การประเมินอคติในภาพรวมของแต่ละรายงานวิจัย รายงานวิจัยที่มีรูปแบบการศึกษาแบบ observational study กำหนดให้อคติทุกด้านที่ประเมินมีความสำคัญในการสรุปอคติในภาพรวม การศึกษาแบบ RCT กำหนดอคติในการสรุปอคติในภาพรวม คือ 1) การสร้างลำดับของผู้เข้าร่วมการศึกษา 2) การจัดผู้เข้าร่วมการศึกษาเข้ากลุ่มโดยสุ่มอย่างปกปิด 3) การปกปิดผู้ดำเนินการวิจัยและผู้ประเมินผลลัพธ์ ทั้งสองรูปแบบการศึกษาสรุปผลอคติในภาพรวมเป็น 1) low risk of bias หากอคติที่ประเมินทุกด้านมีความเสี่ยงต่ำ 2) high risk of bias หากอคติอย่างน้อยหนึ่งด้านถูกประเมินว่ามีความเสี่ยงสูง และ 3) unclear risk of bias หากอคติอย่างน้อยหนึ่งด้านถูกประเมินว่ามีความเสี่ยงไม่ชัดเจนโดยที่ไม่ถูกประเมินว่ามีความเสี่ยงสูง

5. การรวบรวมข้อมูลจากรายงานวิจัย นักวิจัยบันทึกข้อมูลรายงานฉบับเต็มในแบบฟอร์มโปรแกรม Excel โดยอิสระต่อกัน ข้อมูล เช่น รูปแบบการวิจัย ขนาดตัวอย่าง ปริมาณ ระยะเวลาที่ได้รับโปรเจสเตอโรน วิธีการวินิจฉัยโรค เบาหวานขณะตั้งครรภ์ และ ค่าสถิติ เป็นต้น

6. การวิเคราะห์ข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Review Manager 5.3²¹

6.1 ค่าสถิติที่ใช้ เลือกใช้ค่าสถิติ adjusted Odds Ratio (OR_{adj}) หรือ OR นำเสนอพร้อม 95% CI

6.2 การประเมิน heterogeneity ระหว่างรายงานวิจัย ประเมินว่ามี heterogeneity เมื่อ Cochrane Q statistic มีค่า p-value < 0.10 หรือค่า I² > ร้อยละ 50 จากนั้นดำเนินการค้นหาสาเหตุของ heterogeneity ที่เกิดขึ้นโดยวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) จากรูปแบบการวิจัย ประเมินความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มย่อย จากค่า Cochrane Q statistic กำหนดระดับนัยสำคัญที่ 0.10 หากไม่สามารถหาสาเหตุของ heterogeneity ที่เกิดขึ้นได้วิเคราะห์ผลรวมโดยใช้โมเดลการวิเคราะห์แบบสุ่ม (random effects model)

6.3 การวิเคราะห์ความไว คัดรายงานวิจัยออกเพื่อตรวจสอบความคงที่ของผลลัพธ์ ดังนี้ 1) รายงานวิจัยที่เป็น high risk of bias 2) รายงานวิจัยที่ศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเฉพาะ เช่น ในหญิงตั้งครรภ์แฝด หญิงตั้งครรภ์ที่มี BMI > 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (kg/m²) 3) รายงานวิจัยที่หญิงตั้งครรภ์ได้รับยาที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เช่น ยาระงับการหดตัวของมดลูก หรือได้รับสเตียรอยด์

ผลการศึกษา

1. ผลจากการสืบค้น จากฐานข้อมูลวารสารอิเล็กทรอนิกส์ออนไลน์พบรายงานวิจัยจำนวน 84 รายงานวิจัย ไม่พบรายงานวิจัยจากการสืบค้นด้วยมือ มีรายงานวิจัยซ้ำกัน 38 รายงานวิจัย เมื่อนำรายงานวิจัยที่ซ้ำกันออกเหลืองานวิจัยที่จะคัดเลือกจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ 46 รายงานวิจัย (รูปที่ 1)

1.1 รายงานวิจัยที่ไม่ผ่านเงื่อนไขการพิจารณาคัดเลือก จากการพิจารณาชื่อเรื่องและบทคัดย่อได้คัดรายงานวิจัยที่ไม่ตรงตามเงื่อนไขออก 38 รายงานวิจัย และจากการพิจารณารายงานวิจัยฉบับเต็มคัดออก 1 รายงานวิจัย เนื่องจากเป็นบทความแสดงความคิดเห็นของนักวิจัย²²

1.2 รายงานวิจัยที่ผ่านเงื่อนไขการพิจารณาคัดเลือก มีทั้งหมดจำนวน 7 รายงานวิจัย^{14-16,23-26}

2. รายละเอียดลักษณะของรายงานวิจัยที่ได้รับการคัดเลือก (ตารางที่ 1)

2.1 รูปแบบการวิจัย จาก 7 รายงานวิจัย แบ่งออกตามรูปแบบการศึกษาเป็น 1) การศึกษาเชิงทดลอง 2 รายงานวิจัย เป็น RCT 1 รายงานวิจัย²³ และเป็น second analysis จาก RCT 1 รายงานวิจัย ซึ่งแบ่งออกเป็นการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์เดี่ยวและตั้งครรภ์แฝด¹⁴ 2) เป็นการศึกษาเชิงสังเกต 5 รายงานวิจัย^{15,16,24-26} แบ่งเป็น cohort study 3 รายงานวิจัย²⁴⁻²⁶ และ retrospective cohort study 2 รายงานวิจัย^{15,16}

2.2 ลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษา ทั้ง 7 รายงานวิจัยมีค่าเฉลี่ยอายุ และค่าเฉลี่ย BMI ใกล้เคียงกัน แต่มี 1 รายงานวิจัย²⁴ ที่ศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะอ้วน (BMI ≥ 30 kg/m²) โดยเฉพาะ

2.3 intervention/exposure ทุกรายงานวิจัยใช้ 17 OHP-C ในการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด ปริมาณ 17 OHP-C ที่ให้ คือ 250 mg 4 รายงาน^{16,23-25} เริ่มให้ที่อายุครรภ์ 16 สัปดาห์ 4 รายงาน^{14,16,25,26} ให้จนถึงอายุครรภ์ 36 สัปดาห์ 5 รายงาน^{14,23-26} ให้โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 5 รายงานวิจัย^{14,16,23-25} 2 รายงานไม่ได้ระบุวิธีการให้ฮอร์โมน^{15,26} และทุกรายงานวิจัยฉีดฮอร์โมนให้หญิงตั้งครรภ์ทุกสัปดาห์ ละ 1 ครั้ง

2.4 เกณฑ์วินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ พบว่าใช้เกณฑ์การวินิจฉัยของ Carpenter and Coustan criteria จำนวน 2 รายงานวิจัย^{15,26} และ 1 รายงานวิจัย²⁵ ทำการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เมื่อหญิงตั้งครรภ์มีระดับน้ำตาลผิดปกติอย่างน้อย 1 ค่าจากการตรวจ 3-hour 100-g oral glucose tolerance test (OGTT)

2.5 การสูญหายของกลุ่มตัวอย่าง มี 2 รายงานวิจัย^{23, 25} ที่นำเสนอการสูญหายของกลุ่มตัวอย่าง (lost of follow-up) งานวิจัยของ Rouholamin²⁵ มีกลุ่มตัวอย่างสูญหายในกลุ่มทดลองร้อยละ 7 และกลุ่มควบคุมร้อยละ 8 งานวิจัยของ Aflatoonian²³ ไม่มีตัวอย่างสูญหายทั้งกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม

3. อคติของรายงานวิจัย

3.1 อคติภาพรวมของงานวิจัยแบบ RCT พบว่ามีอคติไม่ชัดเจน 1 รายงานวิจัย²³ และมีความเสี่ยงต่ำ 1 รายงานวิจัย¹⁴ (รูปที่ 2)

3.2 อคติภาพรวมของงานวิจัยแบบ observational study พบว่า รายงานวิจัยจำนวน 3 รายงานวิจัยมีอคติไม่ชัดเจน^{15,16,24} และมีความเสี่ยงในการเกิดอคติสูง 2 รายงานวิจัย^{25,26} (รูปที่ 3)

4. ผลของโปรเจสเตอโรน จาก 7 รายงานวิจัยไม่พบผลลัพธ์ของโปรเจสเตอโรนต่อทารก ผลลัพธ์ของโปรเจสเตอโรนต่อหญิงตั้งครรภ์มีรายละเอียดดังต่อไปนี้

4.1 การเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ มีการรายงานผลการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ทั้ง 7 รายงาน

วิจัย^{14-16,23-26} (ตารางที่ 1) พบว่า การเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มีความแตกต่างกัน (Cochrane Q p-value = 0.01, I^2 = ร้อยละ 61) จึงวิเคราะห์กลุ่มย่อยแยกตามรูปแบบการศึกษาพบว่า ในการศึกษาเชิงทดลอง^{14,23} หญิงตั้งครรภ์ที่ได้ 17 OHP-C มีความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้ 17 OHP-C (pooled OR (fixed) 1.1; 95% CI 0.7 - 1.7; 2 studies; 1,193 participants) (รูปที่ 2) การศึกษาเชิงสังเกต^{15,16,24-26} หญิงตั้งครรภ์ที่ได้ 17 OHP-C มีความเสี่ยงของการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้ 17 OHP-C (pooled OR_{adj} (random) 2.0; 95% CI 1.3 - 3.3; 5 studies; 3,791 participants) (รูปที่ 3) การวิเคราะห์ sensitivity analysis พบว่าความสัมพันธ์จากทั้งสองรูปแบบการศึกษาไม่แตกต่างจากเดิม

4.2 ความผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือดจากการตรวจ (GCT) มีผลการศึกษา 3 รายงาน^{15,25,26} พบว่า ผลรวมแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Cochrane Q p-value = 0.26, I^2 = ร้อยละ 25) หญิงตั้งครรภ์ที่ได้ 17 OHP-C มีความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือดจากการตรวจ GCT เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้ 17 OHP-C

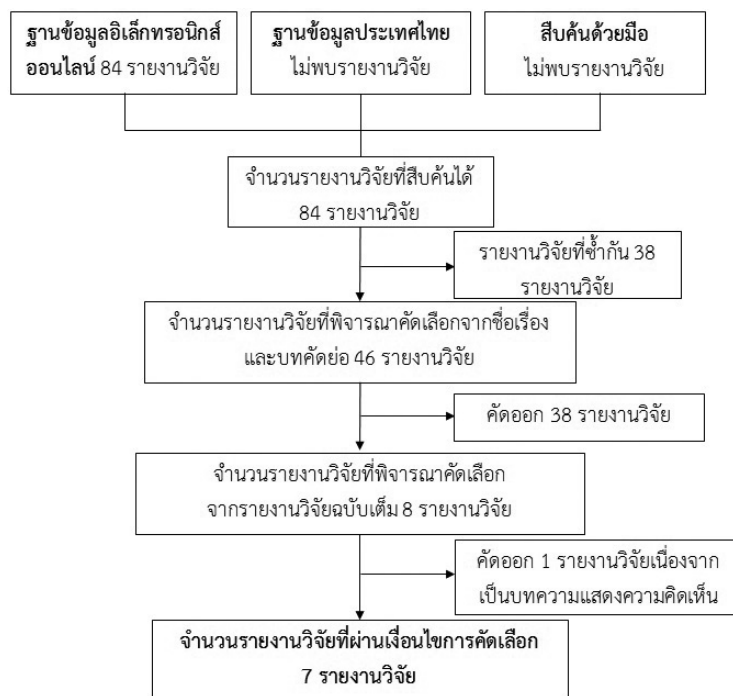
(pooled OR_{adj} (fixed) 1.7; 95% CI 1.2 - 2.5; 3 studies; 811 participants)

4.3 การป้องกันการคลอดก่อนกำหนด

1) การป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ < 37 สัปดาห์ มีผลการศึกษา 2 รายงาน^{23,24} พบว่า ผลการป้องกันการคลอดก่อนกำหนดมีความแตกต่างกัน (Cochrane Q p-value < 0.001, I^2 = ร้อยละ 98) กลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ได้ 17 OHP-C มีการคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ < 37 สัปดาห์ น้อยกว่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้ 17 OHP-C (pooled RR (random) 0.9; 95% CI 0.4 - 1.8; 2 studies, 998 participants)

2) การป้องกันการคลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ < 35 สัปดาห์ มีผลการศึกษา 1 รายงาน¹⁶ พบว่า หญิงตั้งครรภ์ที่ได้ 17 OHP-C คลอดก่อนกำหนดที่อายุครรภ์ < 35 สัปดาห์ เพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้ 17 OHP-C (RR (fixed) 1.3; 95% CI 1.0 - 1.7; 1 study; 2,081 participants)

4.4 ผลข้างเคียงจากการได้รับโปรเจสเตอโรน มีผลการศึกษา 1 รายงาน²³ พบว่าหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับ 17 OHP-C มีอาการปวดระคายเคืองบริเวณที่ให้น้ำน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (RR (fixed) 0.2; 95% CI 0.1 - 0.5; 1 study; 99 participants)



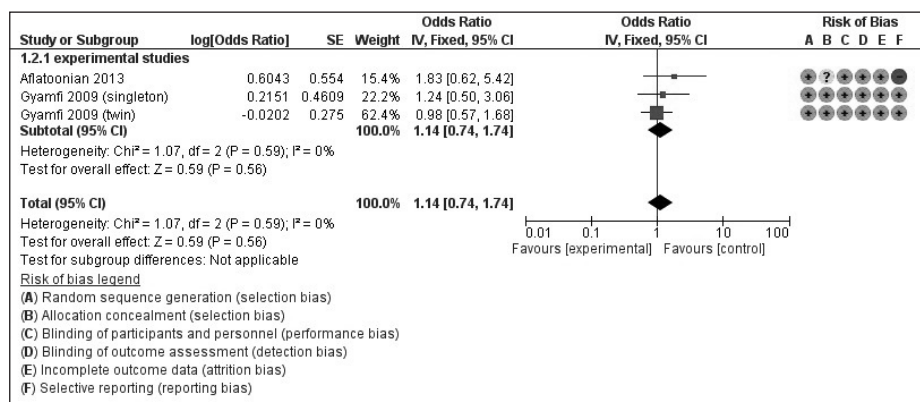
รูปที่ 1 ผลการสืบค้น

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของรายงานวิจัยที่ผ่านเงื่อนไขการคัดเลือก

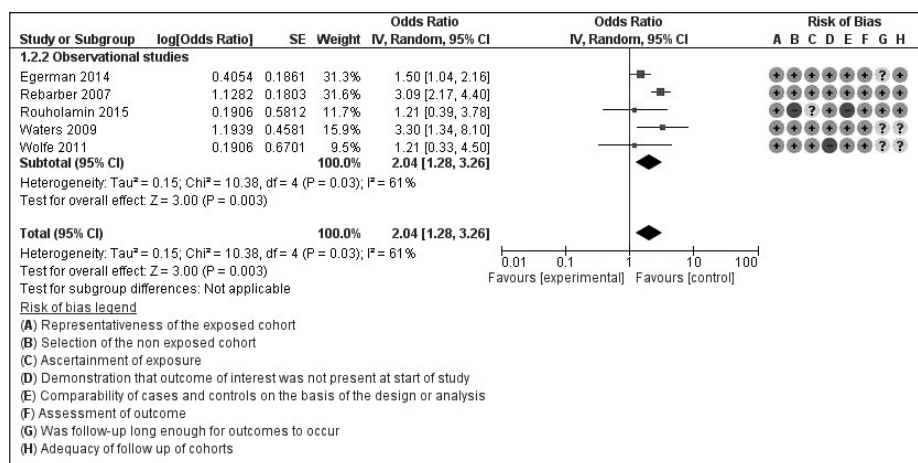
Author, Year (Setting)	Study design	Study group				Control group				Diagnosis criteria	Risk of bias
		n	Age	BMI	Interventions/ Exposure	n	Age	BMI	Placebo/ Non-expo- sure		
Aflatoonian, 2013 (Iran)	Double-blind RCT	52	30.32±4.5 [†]	Not stated	17 OHP-C 250 mg IM weekly until 36 wks	47	29.06±4.9 [†]	Not stated	placebo	Not stated	Unclear
Egerman, 2014 (USA)	Cohort study	491	≥ 35 years 37.4%	30-39 kg/m ² 83.8%	17 OHP-C 250 mg IM weekly until 36 wks	408	≥ 35 years 23.0%	30-39 kg/m ² 76.6%	not received	Not stated	Unclear
Gyamfi, 2009 (USA) (singleton pregnancy)	Secondary analysis from double-blind RCT (Meis et al., 2003)	293	25.9±5.6 [†]	26.7±7.9 [†]	17 OHP-C IM weekly begin- ning 16-20 until 36 wks	148	26.4±5.4 [†]	25.8±6.9 [†]	placebo	Not stated	Low risk
Gyamfi, 2009 (USA) (twin pregnancy)	Secondary analysis from double-blind RCT (Rouse et al., 2007)	323	29.7±7.0 [†]	26.6±6.5 [†]	17 OHP-C 250 mg IM weekly beginning 16-20 until 34 wks	330	29.6±6.8 [†]	27.1±7.1 [†]	placebo	Not stated	Low risk
Rebarber, 2007 (USA)	Retrospective cohort study	557	29 (16 to 44) [*]	26.2±6.6 [†]	17 OHP-C 250 mg IM weekly beginning 16-20 wks	1,524	30 (16 to 45) [*]	26.2±6.7 [†]	not received	Not stated	Unclear
Rouholamin, 2015 (Iran)	Cohort study	81	27.2±4.1 [†]	25.1±3.3 [†]	17 OHP-C 250 mg IM weekly 16-20 until 36 wks	83	26.4±4.5 [†]	25.8±4.4 [†]	not received	at least one of abnormal 3 hr OGTT	High risk
Waters, 2009 (USA)	Retrospective cohort study	110	27.3±5.6 [†]	28.8±8.4 [†]	17 OHP-C weekly	330	28.6±7.6 [†]	28.6±7.6 [†]	not received	Carpenter- Coustan	Unclear
Wolfe, 2011 (USA)	Cohort study	67	26.9±6 [†]	28.6±9.1 [†]	17 OHP-C weekly beginning 16-26 until 36 wks	140	26.8±5 [†]	28.8±8.6 [†]	not received	Carpenter- Coustan	High risk

ตารางที่ 2 ค่าสถิติของการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์และปัจจัยที่ควบคุมแยกตามรูปแบบการศึกษา

1. Observational studies				
Author (Year)	Study design	Effect of Progesterone	Confounding factors	
1.1 Eggerman (2014)	Cohort study	OR _{adj} 1.5; 95% CI 1.0 - 2.2	1) Maternal age	2) BMI
1.2 Rebarber (2007)	Retrospective cohort study	OR _{adj} 3.1; 95% CI 2.2 - 4.4	1) BMI 2) Tobacco use	3) GA at start of OPD 4) Betamimetic tocolysis
1.3 Rouholamin (2015)	Cohort study	OR 1.2; 95% CI 0.4 - 3.8	-	
1.4 Waters (2009)	Retrospective cohort study	OR _{adj} 3.3; 95% CI 1.3 - 8.1	1) Maternal age 2) BMI	3) Ethnic 4) Previous delivery
1.5 Wolfe (2011)	Cohort study	OR _{adj} 1.2; 95% CI 0.3 - 4.5	1) African-American race 2) History of GDM in a prior pregnancy	
2. Experimental studies				
Author Year	Study design	Effect of Progesterone	Comparable baseline characteristics	
2.1 Aflatoonian (2013)	Double-blind RCT	OR 1.4; 95% CI 0.6 - 5.4	Maternal age, duration of infertility in progesterone, BMI, smoking history, gravidity	
2.2 Gyamfi (2009)	Secondary analysis from double-blind RCT	Singleton OR 1.2; 95% CI 0.5 - 3.1 Twin OR 0.9; 95% CI 0.6 - 1.7	Maternal age, pregravid BMI, race, marital status, year of education, smoking and alcohol during pregnancy	



รูปที่ 2 ผลการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เปรียบเทียบระหว่างหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับและไม่ได้รับ 17 OHP-C จากการศึกษาเชิงทดลอง



รูปที่ 3 ผลการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์เปรียบเทียบระหว่างหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับและไม่ได้รับ 17 OHP-C จากการศึกษาเชิงสังเกต

วิจารณ์

1. **สรุปผลการศึกษา** การเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ จากการได้รับ 17 OHP-C เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนด ยังมีความไม่ชัดเจน จากการศึกษาเชิงสังเกตพบว่าการให้ 17 OHP-C เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เมื่อเปรียบเทียบกับหญิงตั้งครรภ์ที่ไม่ได้รับ 17 OHP-C แต่ในการศึกษาเชิงทดลองหลักฐานการเพิ่มความเสี่ยงดังกล่าวยังไม่ชัดเจน

2. ความครอบคลุมของผลการศึกษา ทุกรายงานวิจัยสามารถนำมาวิเคราะห์ผลรวมความเสี่ยงของการได้รับโปรเจกเตอร์ในรูปแบบ 17 OHP-C ต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ได้ แต่ยังขาดความชัดเจนของข้อมูล เช่น ปริมาณโปรเจกเตอร์ที่ให้ ระยะเวลาที่ให้ เกณฑ์การวินิจฉัยโรค และพบว่าผลรวมของความเสี่ยงที่ได้ยังแตกต่างกันในแต่ละรูปแบบการศึกษา ในการศึกษาเชิงสังเกตการควบคุมปัจจัยกวนมีความแตกต่างกัน และมี 1 การศึกษาไม่ได้ควบคุมอายุและ BMI ของหญิงตั้งครรภ์ซึ่งเป็นปัจจัยกวนที่สำคัญ ผลความสัมพันธ์ที่ได้อาจมีความคลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง พื้นที่ทำการศึกษามีเพียง 2 ประเทศ คือ ประเทศสหรัฐอเมริกาและอิหร่าน ในประเทศสหรัฐอเมริกามีการตรวจคัดกรองโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ในหญิงตั้งครรภ์ทุกราย (universal screening) ต่างจากหลายประเทศที่ใช้วิธีการตรวจคัดกรองในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยง (risk based screening) ซึ่งอาจทำให้ประเทศสหรัฐอเมริกาพบจำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์มากกว่าประเทศอื่นๆ ได้ การนำผลการศึกษานี้ไปใช้จึงต้องระมัดระวัง และคำนึงข้อจำกัดดังที่กล่าวมา

3. อนาคตที่อาจเกิดขึ้นในขั้นตอนของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ การวิจัยนี้ดำเนินการโดยนักวิจัย 2 คนโดยอิสระต่อกันในทุกกระบวนการ กลยุทธ์การสืบค้นที่สร้างขึ้นนักวิจัยได้นำกลยุทธ์ไปปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ คือ เจ้าหน้าที่บรรณารักษ์ห้องสมุด สรุปได้ว่าทุกขั้นตอนการวิจัยมีความน่าเชื่อถือ คำตอบที่ได้จากการวิจัยจึงน่าเชื่อถือได้

4. คุณภาพของหลักฐาน

รายงานวิจัยที่คัดเข้า มีขนาดตัวอย่างแตกต่างกันมาก พบว่าขนาดตัวอย่างน้อยที่สุด 99 ราย และสูงสุด 2,081 ราย รวม 4,984 ราย มีข้อมูลพื้นฐาน เช่น ค่าเฉลี่ยอายุ และค่าเฉลี่ย BMI ค่อนข้างคล้ายคลึงกัน

รายงานวิจัยจำนวน 3 รายงานไม่ได้รับเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ เกือบทุกงานวิจัยมีความแตกต่างของช่วงเวลาที่ใช้วินิจฉัยโรค และยังขาดความชัดเจนเกี่ยวกับเวลาที่เริ่มต้นและสิ้นสุดการให้ 17 OHP-C ซึ่งระยะเวลาที่ต่างกันอาจทำให้ได้รับความเสี่ยงไม่เท่ากัน รวมถึงขาดความชัดเจนเกี่ยวกับปริมาณของโปรเจสเตอโรนและวิธีการที่ให้โปรเจสเตอโรนแก่หญิงตั้งครรภ์

อคติของรายงานวิจัยในภาพรวมพบว่า ส่วนมากมีความเสี่ยงต่อการเกิดอคติไม่ชัดเจน เป็น high risk of bias 2 รายงานวิจัย และ low risk of bias เพียง 1 รายงานวิจัย

ผลการวิเคราะห์ heterogeneity ระหว่างงานวิจัยอยู่ในระดับสูง ถึงแม้จะสามารถอธิบายสาเหตุของ heterogeneity ได้ คือ จากรูปแบบการศึกษา แต่อาจยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุได้ชัดเจนเนื่องจากอาจเป็นผลจากระยะเวลาหรือปริมาณโปรเจกต์เดอโรนที่ได้รับซึ่งมีข้อมูลไม่เพียงพอที่จะอธิบายได้

การศึกษาเชิงทดลองมีขนาดเล็ก การศึกษาของ Gyamfi¹⁴ ที่วิเคราะห์ข้อมูล secondary analysis จากการศึกษาของ Meis²⁷ และ Rouse²⁸ ทำการเก็บข้อมูลในหลายสถานพยาบาลมีเป้าหมายหลักเพื่อศึกษาผลการป้องกันการคลอดก่อนกำหนด เกณฑ์การวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่ใช้มีความหลากหลายขึ้นกับแต่ละสถานพยาบาลซึ่งอาจทำให้เกิดความผิดพลาดในการระบุจำนวนคนที่โรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ ดังที่ Agrawal และคณะ²⁹ ได้ศึกษาความชุกของโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่ต่างกันพบว่าเกณฑ์การวินิจฉัยที่ต่างกันทำให้ความชุกของโรคต่างกัน

จึงสรุปได้ว่าคุณภาพของหลักฐานงานวิจัยที่สืบค้นได้ในภาพรวมยังมีข้อจำกัดในประเด็นดังกล่าว การนำผลการศึกษาไปใช้ควรพิจารณาถึงข้อจำกัดดังกล่าวมาแล้วร่วมด้วย

5. ความสอดคล้องกับผลการศึกษาอื่นๆ จากการทบทวนวรรณกรรมไม่พบการศึกษาอื่นที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์เมตาถึงความเสี่ยงของการได้รับโปรเจสเตอโรนเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ จึงไม่สามารถอ้างอิงความสอดคล้องกับผลการศึกษาอื่นได้

ข้อสรุปในการนำผลการวิจัยไปใช้ในทางปฏิบัติ

ผลการศึกษาในครั้งนี้ยังไม่สามารถสรุปความเสี่ยงของโปรเจสเตอโรนเพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดต่อการเกิดโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ได้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติม

ข้อสรุปต่องานวิจัยในอนาคต

การศึกษาในอนาคตทั้งการศึกษาเชิงทดลองและการศึกษาเชิงสังเกต ควรมีระเบียบวิธีการวิจัยที่มีความชัดเจน ดังนี้ 1) มีการตรวจคัดกรองก่อนทำการศึกษาว่าหญิงตั้งครรภ์ไม่มีระดับน้ำตาลผิดปกติและไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน 2) ระบุเกณฑ์ในการวินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ที่เป็นสากลและระบุค่าระดับน้ำตาลที่ใช้ในการวินิจฉัย 3) กำหนดเวลาที่วินิจฉัยโรคเบาหวานขณะตั้งครรภ์ให้เป็นช่วงเวลาเดียวกัน 4) ระบุรายละเอียดของโปรเจสเตอโรนว่าเริ่มให้จนถึงสิ้นสุดที่สัปดาห์ใด และระบุระยะเวลาที่ให้โดยเฉลี่ย 5) กำหนดเกณฑ์ผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ไม่เฉพาะเจาะจงมากเกินไป 6) ควรมีจำนวนขนาดตัวอย่างที่เหมาะสม ซึ่งจะช่วยให้ข้อสรุปที่มีความชัดเจนมากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. The organizing committee. Diabetes Care 1998; 21 (Suppl 2): B161-7.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014; 37 (suppl 1): S81-90.
- Buchanan T a, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. J Clin Invest 2005; 115: 485-91.
- National collaborating centre for women's and children's health. Diabetes in pregnancy. [Internet]. 2015. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293625/pdf/Bookshelf_NBK293625.pdf
- Teh WT, Teede HJ, Paul E, Harrison CL, Wallace EM, Allan C. Risk factors for gestational diabetes mellitus: Implications for the application of screening guidelines. Aust New Zeal J Obstet Gynaecol 2011; 51: 26-30.
- Rauh-Hain JA, Rana S, Tamez H, Wang A, Cohen B, Cohen A, et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. J Matern Neonatal Med 2009; 22: 293-9.
- ACOG. Practice Bulletin No. 159: Management of preterm labor. Obstet Gynecol 2016; 127: e29-38.
- Kalra S, Kalra B, Gupta Y. Glycemic management after antenatal corticosteroid therapy. N Am J Med Sci 2014; 6: 71.
- Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2011.
- Smith R. Parturition. N Engl J Med 2007; 356: 271-83.
- Loudon J a Z, Elliott CL, Hills F, Bennett PR. Progesterone represses interleukin-8 and cyclo-oxygenase-2 in human lower segment fibroblast cells and amnion epithelial cells. Biol Reprod 2003; 69: 331-7.
- Tyson EK, Smith R, Read M. Evidence that corticotropin-releasing hormone modulates myometrial contractility during human pregnancy. Endocrinology 2009; 150: 5617-25.
- Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther C a. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2013; (7): CD004947.
- Gyamfi C, Horton AL, Momirova V, Rouse DJ, Caritis SN, PeacemanAM, et al. The effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2009; 201: 392.e1-5.
- Waters TP, Schultz B a H, Mercer BM, Catalano PM. Effect of 17alpha-hydroxyprogesterone caproate on glucose intolerance in pregnancy. Obstet Gynecol 2009; 114: 45-9.

16. Rebarber A, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, Cleary-Goldman J, Rhea DJ, Stanziano GJ, et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care* 2007; 30: 2277-80.
17. Mendeley Ltd. Mendeley Desktop [Computer program] version 1.61.1. 2016.
18. Covidence team. Covidence [web-based software platform]. www.covidence.org; 2015.
19. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. Ottawa Hospital Research Institute. 2000 [cited 2016 Jan 8]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
20. Higgins JP, Altman DG, Sterne JA. Assessing risk of bias in included studies. In *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. pp. 8.1-8.53. Available from: http://community.cochrane.org/sites/default/files/uploads/handbook/Handbook510pdf_Ch08_RiskOfBias.pdf
21. The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan) [Computer program] Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre 2014.
22. Tuffnell DJ, McClean S. Does treatment with 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate increase the risk of gestational diabetes mellitus? *Nat Clin Pr Endocrinol Metab* 2008; 4: 130-1.
23. Afatoonian A, Amouzegar H, Dehghani Firouzabadi R. Efficacy of 17 α -hydroxy progesterone on decreasing preterm labor in ART pregnancies: A randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med* 2013; 11: 785-90.
24. Egerman R, Ramsey R, Istwan N, Rhea D, Stanziano G. Maternal characteristics influencing the development of gestational diabetes in obese women receiving 17- alpha-hydroxyprogesterone caproate. *J Obes* 2014.
25. Rouholamin S, Zarean E, Sadeghi L. Evaluation the effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on gestational diabetes mellitus in pregnant women at risk for preterm birth. *Adv Biomed Res* 2015.
26. Wolfe K, Dearmond C, How H, Henderson ZT, Sibai B. The rates of abnormal glucose challenge tests and gestational diabetes in women receiving 17 α -hydroxyprogesterone caproate. *Am J Perinatol* 2011; 28: 741-5.
27. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379-85.
28. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom E a, Spong CY, et al. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007; 357: 454-61.
29. Agarwal MM, Dhatt GS, Othman Y. Gestational diabetes: differences between the current international diagnostic criteria and implications of switching to IADPSG. *J Diabetes Complications* 2015; 29: 544-9.

