مجله دیابت و لیپید ایران. دو ماهنامه مهر- آبان ۱۳۸۹؛ دوره ۱۰ (شماره ۱) ۵۴-۴۸

بررسی ارتباط غلظت سرمی ویسفاتین با دیابت بارداری

ندا رضوان[۱]، محمدجواد حسین زاده عطار*[۱]، اشرف معینی[۲]، بنفشه گلستان[۳]، لیلا جانانی[۳]، مریم مظاهریون[۱]، آرش حسین‌نژاد[٤]

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 13:54 IRDT on Sunday May 27th 2018

چکیده

مقدمه: شواهد موجود نشان می‌دهند که ویسفاتین نقش مهمی در تنظیم هموستاز گلوکز و حساسیت به انسولین دارد. هدف از این مطالعه بررسی سطح غلظت سرمی ویسفاتین با دیابت بارداری و ارتباط آن با برخی از متغیرهای تن‌سنجی و پروفایل‌های چربی و قندخون بود.

روش‌ها: در این پژوهش مقطعی، ۷۰ زن باردار بین هفته ٢٤ تا ۲۸ بارداری مورد بررسی قرار گرفتند. ۳۵ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۳۵ زن باردار سالم به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. این افراد از لحاظ توده بدنی و سن در دو گروه جور شدند. غربالگری با آزمون تحمل ۵۰ گرم گلوکز خوراکی انجام شد. تشخیص دیابت بارداری براساس معیار کارپنتروکوستان صورت گرفت. از تست‌های قندخون ناشتا و تست تحمل ۱۰۰ گرم گلوکز خوراکی به منظور کمک به تشخیص دیابت بارداری استفاده شد.

یافته‌ها: میزان ویسفاتین سرم در افراد مبتلا به دیابت بارداری به طور معنی‌داری پایین‌تر (۰/٤۷ ng/ml ± ۵/۲۹ در مقابل ۰/۵۳ ng/ml ± ۷/۷٦، P <۰/۰۵) از گروه باردار سالم بود. ارتباط آماری معنی‌داری بین سطح ویسفاتین سرم و سایر متغیرهای نمایه توده بدنی، وزن، قد، سن، پروفایل چربی، فشارخون سیستول و دیاستول، انسولین و HOMA مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که سطح ویسفاتین سرم مبتلایان به دیابت بارداری در مقایسه با گروه کنترل کمتر است. این نتایج ارتباط احتمالی غلظت ویسفاتین را با ابتلا به دیابت بارداری نشان می‌دهد. هرچند مطالعات بیشتری در این زمینه برای آشکارشدن سازوکار آدیپوکین‌ها در پیشگویی ابتلا به دیابت بارداری مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: دیابت بارداری، آدیپوکین‌ها، ویسفاتین

۱- گروه تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- گروه زنان، زایمان و نازایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
٤- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نشانی: بلوار کشاورز، خیابان قدس، دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران، طبقه چهارم، دپارتمان تغذیه و بیوشیمی، تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۵۱۳۹۵، پست الکترونیک: Hosseinzadeh.MD.PHD@gmail.com

تاریخ دریافت:۸۹/۰۳/۱۷ **تاریخ درخواست اصلاح: ۸۹/۰۴/۲۰** **تاریخ پذیرش: ۸۹/۰۵/۱۲**

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 13:54 IRDT on Sunday May 27th 2018

مقدمه

بارداری، به طور فیزیولوژیک باعث ایجاد مقاومت به انسولین می‌شود. مقاومت به انسولین در این دوران از اهمیت بالایی برخوردار است زیرا تغییرات هورمونی با ایجاد شرایط دیابتوژنیک، فرد را مستعد ابتلا به دیابت بارداری می‌کنند. دیابت بارداری با شروع یا تشخیص اولیه عدم تحمل گلوکز در دوران بارداری تعریف می‌شود [۱،۲]. این بیماری در ۳ تا ۸ درصد حاملگی‌ها مشاهده می‌شود و شیوع آن طی زمان با افزایش میانگین سن و وزن مادران افزایش یافته است [۳].

دیابت بارداری شایع‌ترین اختلال متابولیک در دوران بارداری است که با ترشح جبرانی انسولین [۵،۶]، زمینه ابتلا به مقاومت به انسولین مزمن را ایجاد می‌کند [۴].

مطالعات طولانی مدت در دوران بارداری نشان داده‌اند که سابقه ابتلا به این بیماری در مدت ۵ سال پس از زایمان، خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را ۵۰-۱۸٪ افزایش می‌دهد [۷،۸]. همچنین مطالعات اخیر نشان داده‌اند که دیابت بارداری خطر ایجاد پرفشاری خون و دیس لیپیدمی و در نتیجه احتمال ابتلا به آترواسکلروز و بیماری قلبی عروقی را در طولانی مدت افزایش می‌دهد [۹،۱۰] که می‌تواند به علت عوامل خطر مشترک موجود در هر دو بیماری باشد [۱۱،۱۲].

سازوکار ایجاد دیابت معلوم نشده، اما ارتباط زیادی با عوامل مرتبط با چاقی دارد [۱۵-۷،۱۳] مطالعات اخیر نقش بافت چربی در تولید برخی سایتوکین‌های اختصاصی که در پروسه‌های التهابی خصوصاً در دیابت و بیماری قلبی – عروقی نقش داشته‌اند را نشان داده‌اند [۱۶،۱۷].

بافت چربی علاوه بر نقش مهم در ذخیره انرژی (به صورت تری‌گلیسرید) امروزه به عنوان منشأ اصلی هورمون‌های مختلفی مثل سیتوکین، لپتین، آدیپونکتین، اینترلوکین‌ها و فاکتورهای انعقادی می‌باشد [۱۸]. اکنون بافت چربی به علت تولید آدیپوکین‌ها اندام آندوکرین محسوب می‌شود و حضور این آدیپوکین‌ها در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی و متابولیکی ضروری است [۱۹].

اخیراً برخی از تحقیقات به بررسی نقش آدیپوکین‌ها در ابتلا به مقاومت به انسولین در دوران بارداری پرداخته‌اند [۲۳-۲۰]. ویسفاتین یک آدیپوسیتوکین جدید است که توسط Fukuhara و همکاران در سال ۲۰۰۵ در بافت چربی احشایی شناخته شد. اگرچه قسمت عمده ویسفاتین در بافت چربی احشایی تولید می‌شود ولی در عضلات اسکلتی، کبد، مغز و استخوان و لنفوسیت‌ها نیز یافت می‌شود [۲۴].

ویسفاتین در گذشته با نام فاکتور افزاینده پیش سلول‌های B (PBEF)[1] شناخته می‌شد و اخیراً به عنوان آدیپوکین معرفی شده است. این پروتئین با وزن مولکولی ۵۲ -۵۵ کیلو دالتون، به نظر می‌رسد نقش مهمی در تنظیم قندخون داشته باشد [۲۴]. ویسفاتین دارای عملکرد شبه انسولینی بوده، سبب تحریک برداشت گلوکز در سلول‌های بافت چربی و میوسیت‌ها شده و مانع از آزاد شدن گلوکز از کبد می‌گردد. ویسفاتین به گیرنده انسولین درجایگاهی غیراز جایگاه اتصال انسولین متصل می‌شود [۲۴].

از جمله ویژگی‌های این آدیپوکین، اثر دیابتوژنیک و تنظیم کننده سیستم ایمنی آن می‌باشد که در پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین در افراد چاق و مبتلا به دیابت نوع ۲ و نیز تغییرات رشد جنینی نقش دارد [۲۵،۲۶]. در مطالعات مختلف در مورد بررسی سطح ویسفاتین و دیابت بارداری، تغییرات این آدیپوکین هم در جهت افزایش و هم کاهش گزارش شده است [۲۵، ۳۳-۲۷]. بنابراین مطالعه حاضر به منظور ارزیابی همراهی ویسفاتین با دیابت بارداری طراحی گردید.

روش‌ها

این پژوهش به روش مقطعی انجام شد. ۷۰ زن باردار مراجعه کننده به بیمارستان آرش (یکی از بیمارستان‌های دانشگاهی دانشگاه تهران) از خرداد سال ۱۳۸۸ تا آبان ۱۳۸۸ انتخاب شدند. افراد پس از دریافت رضایت‌نامه آگاهانه، جهت انجام غربالگری عمومی وارد مطالعه شدند.

سن افراد در هفته ۲۴ -۲۸ بارداری بین ۲۵ تا ۴۰ بود و بارداری‌ها تک قلو بود. معیار خروج از مطالعه سابقه دیابت تشخیص داده شده قبل از بارداری، مصرف سیگار، پرفشاری خون، سابقه بیماری مزمن خاص، سابقه گلوکز

1- Pre-Bcell colony-enhancing factor

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 13:54 IRDT on Sunday May 27th 2018

خون غیرنرمال قبل از بارداری، سابقه آنومالی جنینی بود. همچنین افرادی که رژیم غذایی خاص داشته یا انسولین درمانی می‌کردند از مطالعه خارج شدند.

آزمون GCT ۵۰ gr[1] یک ساعته با معیار بیشتر از mg/dl ۱۳۰ جهت غربالگری و آزمون سه ساعته GTT ۱۰۰ g[2] برای تشخیص بیماران استفاده شد. جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از مصاحبه و تکمیل پرسشنامه صورت گرفت و از تمام افراد نمونه خون جهت بررسی‌های آزمایشگاهی گرفته شد.

معیار تشخیص دیابت بارداری حداقل در دو نوبت اختلال در آزمون تشخیصی براساس معیارهای کارپنتر و کوستان[3] بود. نمونه‌های خون براساس برنامه استاندارد در وضعیت نشسته گرفته و در لوله‌های اسیدواش ریخته شدند و پس از لخته شدن و سانتریفوژ کردن در ۳۰۰۰ دور و جداکردن سرم در میکروتیوپ‌های مجزا تقسیم و کدبندی گردیدند و در دمای ۸۰- نگهداری شدند.

سطح گلوکز سرم با روش آنزیمی، کالری‌متری God/PAP برای اندازه‌گیری تک نقطه‌ای با استفاده از کیت پارس آزمون و توسط دستگاه فتوتراپندروف انجام شد.

کلسترول تام (TC)[4] به روش آنزیمی کالری‌متری GOD/PAP اندازه‌گیری شد. تری‌گلیسرید (TG)[5] به روش آنزیمی، کالری‌متری GPO/PAP اندازه‌گیری شد. HDL[6] به روش رسوب LDL[7] و VLDL[8] و شیلومیکرون و LDL به روش ارزیابی کلیرنس آنزیماتیک اندازه‌گیری شد. HbA_1C با کیت Nayco card اندازه‌گیری شد. سطح انسولین با روش ELISA[9] و با استفاده از کیت Research grade تعیین شد. ضریب تغییرات ارزیابی درون گروهی[10] و بین گروهی[11] به ترتیب ۴/۲٪ و ۳/۱٪ بود. سطح سرمی ویسفاتین با روش ELISA با حساسیت ۳۰ pg/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی درون گروهی و بین گروهی ۴/۳٪ و ۷/۵٪ تعیین گردید. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ استفاده گردید.

برای تمامی متغیرهای کمی مورد مطالعه نرمالیتی توزیع متغیرها با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف و نمودارهای آماری مناسب مانند Q-Q plot مورد بررسی قرار گرفت. در صورتی که توزیع متغیر مورد نظر از نرمال دور بود با استفاده از نمودارها و شاخص‌های آماری از جمله مقدار چولگی و نوع آن (چولگی به راست، چولگی به چپ) در مورد تبدیل مناسب بر روی متغیر تصمیم‌گیری شد. جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی بین دو گروه از آزمون t مستقل[12] و برای بررسی رابطه بین متغیرهای کمی در هر گروه از ضریب همبستگی پیرسون[13] استفاده شد.

به منظور مقایسه میانگین متغیر پاسخ (ویسفاتین) در دو گروه مورد مطالعه با کنترل اثر متغیرهای مخدوش‌گر احتمالی از آنالیز رگرسیون[14] استفاده شد. برای تمام آزمون‌ها سطح معناداری با احتمال کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۳۵ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۳۵ زن سالم شرکت نمودند. میانگین شاخص رویارویی با ۵۰ گرم گلوکز خوراکی (GCT) در بین مادران مبتلا به دیابت بارداری برابر ۴/۸۹ ± ۱۵۶/۷۷ و در گروه مادران باردار سالم ۳/۰۱± ۱۲۴/۲۶ بوده است. براساس اهداف مطالعه، همسان‌سازی گروهی براساس سن و نمایه توده بدنی صورت گرفت. فشارخون سیستول به طور معنی‌داری در گروه مادران مبتلا به دیابت بارداری بالاتر بود (جدول ۱).

میزان HDL در مادران مبتلا به دیابت بارداری به طور معنی‌داری کمتر از مادران باردار سالم بود (جدول ۱). برای قند خون ناشتا میانگین مشاهده شده در گروه مادران مبتلا به دیابت بارداری برابر ۰/۱۸ mmol/lit ± ۶/۲۸ و برای مادران باردار سالم ۰/۲ mmol/lit ±۴/۷۵ بود که اختلاف مشاهده شده بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود (میانگین قند خون ناشتا برحسب میلی‌گرم در میلی‌لیتر در

1- Glucose challenge test
2- Glucose tolerance test
3- Carpenter coustan
4- Total cholesterol
5- Triglyceride
6- High density cholesterol
7- Low density lipoprotein
8- Very low density
9- Enzyme-linked immune sorbent assay
10- Inter-assay
11- Inter -assay
12- Independent-sample T Test
13- Correlation Pearson
14- Regression

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 13:54 IRDT on Sunday May 27th 2018

مادران باردار دیابتی ۲/۳٤ ± ۱۱٤ و در مادران باردار سالم ۳/٦۲ ± ۸٦/۳۷ بود).

در مورد متغیرهای تری‌گلیسرید، انسولین، شاخص HOMA و HbA_1C با توجه به توزیع آنها که از نرمال دور و دارای چولگی مثبت (چولگی به راست) بود. برای انجام مقایسه‌های آماری از تبدیل لگاریتمی آنها استفاده شد. سطح سرمی ویسفاتین به طور معنی‌داری در گروه مادران باردار دیابتی پایین‌تر از گروه باردار سالم بود (۵/۲۹ ±۰/٤۷ ng/ml در مقابل ۷/۷٦ ± ۰/۵۳ ng/ml و P= ۰/۰۱) (جدول ۱).

جدول ۱- مشخصات اصلی و شاخص‌های بیوشیمیایی زنان باردار دیابتی و گروه باردار سالم

متغیرها	دیابت بارداری	زنان سالم
سن(سال)	۳۰ ± ۰	۲۹ ± ۰
وزن(kg)	۷۵/٦ ± ۱/٦	۷۵/۱ ± ۱/٦
قد(cm)	۱۵۹/٦± ۰/۹	۱٦۲ ± ۰/۷
نمایه توده بدن در حین بارداری(kg/m2)	۲۹/٦ ± ۰/٤	۲۸/٦ ± ۰/٦
فشارخون سیستول(mmHg) †	۱۱۵/۸ ± ۲/۲	۱۰۷/٤ ± ۱/٦
فشارخون دیاستول (mmHg)	۷٤ ± ۱/٦	۷٤/۲ ± ۱/٦
کلسترول تام (mg/dl)	۲۰۸/٤ ± ٦/۷	۲۰۱/۹ ± ۵/۵
HDL (mg/dl) †	٤۳ ± ۱	٤۹ ± ۱
LDL (mg/dl)	۱۱٤ ±۵	۱۱۲ ± ٤
گلوکز ناشتا (mmol/l) †	٦/۲ ± ۰/۱	٤/۷ ± ۰/۲
ویسفاتین (ng/ml) †	۵/۲ ± ۰/٤	۷/۷ ±۰/۵

*کلیه متغیرها به صورت خطای معیار ± میانگین نشان داده شده است.

**کلیه میانگین‌ها با آزمون t-student با هم مقایسه شدند.

تعداد گروه دیابت بارداری: ۳۵ زن باردار دیابتی

تعداد گروه: ۳۵ زن باردار سالم

† مقادیر P معنی‌دار بود (P < ۰/۰۵).

جدول ۲- مقایسه لگاریتم تری‌گلیسرید، HbA_1C، انسولین، HOMA در گروه‌های موردمطالعه

متغیرها	زنان مبتلا به دیابت بارداری	زنان سالم
لگاریتم تری‌گلیسرید†	۲ ± ۰/۰۲	۲ ±۰/۰۲
لگاریتم HbA_1C †	۰/۹ ± ۰/۰۱	۰/۷ ±۰/۰۱
لگاریتم انسولین †	۱/۲ ± ۰/۰۳	۱/۰۷ ±۰/۰۱
لگاریتم HOMA †	۰/٦۹ ± ۰/۰٤	۰/۳۹ ±۰/۰۲

*کلیه متغیرها به صورت خطای معیار ± میانگین نشان داده شده است.

**کلیه میانگین‌ها با آزمون t-student با هم مقایسه شدند.

تعداد گروه دیابت بارداری: ۳۵ زن باردار دیابتی

تعداد گروه: ۳۵ زن باردار سالم

† مقادیر P معنی‌دار بود (P < ۰/۰۵).

آنالیز همبستگی انجام شده نشان داد که بین سطح غلظت ویسفاتین سرم با متغیرهای موجود در مطالعه همبستگی قوی وجود نداشته و تنها بین متغیر لگاریتم HbA_1C با ویسفاتین در کل داده‌ها (بدون تفکیک گروهی) ارتباط معنی‌داری دیده می‌شود که البته مقدار همبستگی مشاهده شده از نوع همبستگی ضعیف بود (r < ۰/۳).

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 13:54 IRDT on Sunday May 27th 2018

بحث

برخی از مطالعات ارتباط ویسفاتین را در دیابت نوع ۲ مورد بررسی قرار داده‌اند. غلظت ویسفاتین پلاسما در دیابت نوع ۲ به صورت آشکاری افزایش یافته است [۴۰،۳۹]. شواهد بسیاری نقش بافت چربی را در ایجاد و پیشرفت مقاومت به انسولین در دوران بارداری و غیر بارداری نشان داده‌اند، همچنین نتایج حاصل از چندین بررسی از نقش آدیپوسایتوکین‌ها در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین در دوران بارداری حمایت نموده‌اند [۲۲-۲۰]. به نظر می‌رسد غلظت سرمی آدیپوکین‌ها تحت تأثیر وضعیت متابولیکی دوران بارداری در زنان مبتلا به دیابت بارداری تغییر کرده و این تغییرات با مقاومت به انسولین در این بیماران همراه است [۳۴،۳۵]. چندین مطالعه غلظت سرمی ویسفاتین را در طول بارداری ارزیابی نموده‌اند [۳۳،۳۶-۲۷].

نتایج مطالعه حاضر در مورد سطح سرمی ویسفاتین نشان داد که غلظت این آدیپوکین در زنان مبتلا به دیابت بارداری به طور معناداری کمتر از گروه کنترل می‌باشد، که این یافته با یافته‌های بررسی Telejko و همکارانش [۲۸] و Haider و همکارانش [۳۳] همسو می‌باشد، اما متناقض با نتایج بررسی Krzyzanowska و همکارانش [۳۰] و Lewandowski و همکارانش [۳۲] می‌باشد.

علت کاهش ویسفاتین ناشتا در زنان با دیابت بارداری به طور کامل مشخص نیست. اما نشان داده شده است که غلظت ویسفاتین پلاسما با تخریب سلول‌ها در دیابت نوع ۱ و ۲ ارتباط معکوس دارد [۳۷]. از طرفی در بعضی از مطالعات این طور گزارش شده که تغییر ترشح انسولین پانکراس به کاهش ویسفاتین پلاسما کمک می‌کند زیرا غلظت انسولین پلاسما در شرایط ناشتا با غلظت ویسفاتین قابل مقایسه است. قابل اهمیت است بدانیم که در یک پژوهش گزارش شده انسولین آزادسازی ویسفاتین را که تحت تأثیر ترشح گلوکز است سرکوب می‌کند [۳۷].

Fukuhara در مطالعه‌ای نشان داد که تزریق زیاد ویسفاتین منجر به کاهش قابل توجه گلوکز پلاسما در طی ۳۰ دقیقه می‌شود که خیلی سریع بعد از ۶۰ دقیقه به سطح اولیه بر می‌گردد. تمام این نتایج نشان می‌دهد که نیمه عمر پلاسمایی ویسفاتین کوتاه می‌باشد و فعالیت بیولوژیک آن ممکن است از طریق مسیرهای غیرفعال کردن آنزیم یا آنتاگونیست‌های دیگر باشد که می‌تواند دلیل بر اثرات ضعیف مشاهده شده آن در محیط in vivo باشد [۲۴]. عوامل دیگری به جز گلوکز و انسولین همانند سایتوکین‌های التهابی می‌توانند بر روی تنظیم ویسفاتین تأثیر بگذارند [۳۷].

در برخی از مطالعات ارتباط معنی‌داری بین سطح ویسفاتین سرم و پروفایل لیپیدی مشاهده شد. از جمله مطالعه Wang و همکاران است که سطح ویسفاتین سرم ارتباط معنی‌داری با HDL بالا و TG پایین داشت [۴۰]. همچنین در مطالعه De Luis نشان داده شد که بین میزان ویسفاتین سرم و کلسترول تام و LDL کلسترول و تری‌گلیسرید ارتباط معنی‌داری وجود دارد [۴۱] و Jian در یک مطالعه نشان داد که پلی مورفیسم نوکلئوتید ژن ویسفاتین در ۳ نقطه متفاوت با سطوح تری‌گلیسرید، کلسترول توتال مرتبط می‌باشد [۴۲]. البته ارتباط بین ویسفاتین و سطوح پروفایل لیپیدی هنوز نامشخص است.

در مجموع شواهد حاصل از این مطالعه نشان داد که غلظت ویسفاتین سرم در زنان مبتلا به دیابت بارداری پایین‌تر از گروه کنترل است. به نظر می‌رسد یکی از دلایل احتمالی تناقض این مطالعه با سایر مطالعات این باشد که بیماران دیابت بارداری از بین بیمارانی که اختلال تحمل کربوهیدرات قطعی داشتند و در بخش بستری بودند، انتخاب شدند. همچنین تفاوت نژادی هم از جمله عوامل مهم و تأثیرگذار می‌تواند باشد.

بدیهی است مطالعات آینده با حجم نمونه بیشتر و تکرار اندازه‌گیری آدیپوکین‌ها، شواهد قطعی‌تری از نقش این آدیپوکین‌ها در ابتلا به اختلال تحمل کربوهیدرات در بارداری و پس از آن بدست می‌دهند.

سپاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. نویسندگان این مقاله کمال قدردانی را از پرسنل محترم بیمارستان روئین‌تن آرش دارند.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 13:54 IRDT on Sunday May 27th 2018

مأخذ

1. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21: B161–B1B7.
2. World Health Organization Study Group. Prevention of Diabetes Mellitus. *World Health Organization*: Geneva, 1980; (Technical Report Series, No. 844).
3. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM)over time and by birth cohort:Kaiser permanente of Colorado GDM screening program . *Diabetes care* 2005; 28(3): 579-84.
4. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264: E60–E67.
5. 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: 259-270.
6. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation* 2005; 115(3): 485-491.
7. Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany. Pre-pregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 1598–1605.
8. Kaufmann RC, Schleyhahn FT, Huffman DG, Amankwah KS Gestational diabetes diagnostic criteria: long-term maternal follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 621–625
9. Innes KE, Wimsatt JH. Pregnancy-induced hypertension and insulin resistance: evidence for a connection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 263–284.
10. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: ACOG practice bulletin no.33: American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159– 167.
11. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862–1868.
12. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 103–113.
13. Cho NH, Jang HC, Park HK, Cho YW. Waist circumference is the key risk factor for diabetes in Korean women with history of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71: 177- 183.
14. Cho NH, Lim S, Jang HC, Park HK, Metzger BE 2005 Elevated homocysteine as a risk factor for the development of diabetes in women with a previous history of gestational diabetes mellitus: a 4-year prospective study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2750-2755.
15. Jang HC, Yim CH, Han KO, Yoon HK, Han IK, Kim MY, Yang JH, Cho NH. Gestational diabetes mellitus in Korea: prevalence and prediction of glucose intolerance at early postpartum. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61: 117.
16. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb vasc Boil* 2007; 27: 996 - 1003.
17. Ronti T, Lupattelli G, Mannario E.The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol* 2006; 64: 355-365.
18. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokin and inflammation. *J Allergy clin Immunol* 2005; 115: 911-919.
19. Trayhurn P. Wood SI Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Brit J Nutr* 2004; 92: 347–355.
20. Lopez-Bermejo A, Fernandez-Real JM, Garrido E, Rovira R, Brichs R, Genaro P. Maternal soluble tumour necrosis factor receptor type 2 (sTNFR2) and adiponectin are both related to blood pressure during gestation and infant's birthweight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 544–552.
21. McLachlan, KA; O'Neal, D; Jenkins, A; Alford, FP. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 131–138.
22. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 799-800.
23. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2006; 49: 1677-1685.
24. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa k, Tanaka M, Kishimoto k, Matsuki Y, Murakami M, Lchisska T, Murakami H, watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, kihara Sh, Yamashita sh, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka sh, Hiramastu R, Matsuzawa Y, shimomura I. Visfatin: aprotein secreted by visceral fat that micmics the effect of insulin. *Science* 2005; 21: 307(5708): 426-430.
25. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, Chaiworapongsa T, Nhan-Chang CL, Pacora P, Gotsch F, Yeo L, Kim SK, Edwin SS, Hassan SS, Mittal P. Visfatin in human pregnancy: maternal gestational diabetes vis-à-vis neonatal

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 13:54 IRDT on Sunday May 27th 2018

birthweight. *J Perinat Med* 2008; [Epub ahead of print].

26. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, Chaiworapongsa T, Nhan-Chang CL, Pacora P, Gotsch F, Yeo L, Kim SK, Edwin SS, Hassan SS, Mittal P. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *J Perinat Med* 2009; 37: 206-17.
27. Szamatowicz J, Kuzmicki M, Telejko B, Zonenberg A, kretowski A, Gorska M.Serum Visfatin concentration is elevated in pregnant women irrespectively of the presence of gestational diabetes .*Ginekol pol* 2009; 80 (1): 14-8.
28. Telejko B, kuzmicki M, Zonenberg A, Szamatowic J, Wawrasiewicz – kurylonek N, Nikolajuk A, Kretowski A, Gorska M.Visfatin in gestational diabetes serum level and mRNA Expression in fat and placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84 (1): 68-75.
29. Akturk M, Altinova AE, Mert J, Buykkagnici V, sargin A, Arslan M, Danisman N. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *J Endocrinol invests* 2008; 31(7): 610-3.
30. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Zheng S, Dai M, Han JF, Zhao Y, Li G, Luo M. Increased visfatin concentration in women with gestational diabetes mellitus. *Clinical Sciece* 2006; 110: 605-609.
31. Chan TF, Chen YL, Lee Ch, Chou FH, Wu LC, Jong SHB, Tsai EM. Decreased Plasma Visfatin concentration in women with Cestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investing* 2006; 13(5): 364-67.
32. Lewandowski k.c, stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, Vatish M, Prelevic GM, Randeva HS. Elevated Serum Levels of Visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degees of glucose tolerance. *Diabetologia* 2007; 50: 1033-1037.
33. Haider DG, Handisurya A, Storka A, Vojtassa-kova E, Luger A, Pacini G, Tura A, Wolzt M. visfatin Response to Glucose Is Reduced in women with Gestational Diabets Mellitus. *Diabetes journals* 2007; 30: 1889-1891.
34. Strehlow SL, Mestman JH. Prevention of T2DM in women with a previous history of GDM. *Curr Diab Rep* 2005; 5(4): 272-7.
35. Ryan EA, Ó Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380-389.
36. Mazaki-Tovi S, Romero R, kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, Chaiworapongsa T, Hassan SS, Mittal P. Visfatin in human pregnancy: maternal gestational diabetes vis-à-vis neonatal birthweight. *J perinat Med* 2009; 37(3): 218-31.
37. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M: The release of the adipocytokin visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006; (49): 1909-1914.
38. Winzer C, Wagner O, Festa A, Schneider B, Roden M, Bancher-Todesca D, Pacini G, Funahashi T, Kautzky-Willer A:Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 2004; (27): 1721-1727.
39. Chen MP, Chung FM, Chang DM. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 295–299.
40. Wang T, Zhang X, Bheda P, Revollo JR, Imai S and wolberger C.Structure of Nampt/ PBEF/ Visfatin, a mammalian NAD + Biosynthetic enzyme. *Nat Struct* 2006; 13: 661-662.
41. De Luis, Aller R, Conde R, Izaola O.Circulating visfatin in obese non-diabetic patients in relation to cardiovascular risk factors, insulin resistance, and adipocytokines: A contradictory piece of the puzzle. *Nutrition* 2009; (5)21: 805-809.
42. Jain WX, luo TH, Gu YY, Zhang HL. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med* 2006; 23(9): 967-73.