

احتمال پیشگویی خطر ابتلا به دیابت بارداری و سندرم متابولیک پس از زایمان با ارزیابی غلظت سرمی آدیپوکین ها

آرش حسین نژاد^۱، محسن خوش نیت نیکو^۱، خدیجه میرزایی^۱، ژیلا مقبولی^۱، فرزانه کریمی^۱، مظاهر رحمانی^۱، باقر لاریجانی^{۱*}

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه ارزیابی ارتباط سطح سرمی رزیستین، آدیپونکتین و ویسفاتین با احتمال ابتلا به دیابت بارداری و سندرم متابولیک پس از بارداری بود.

روش‌ها: این مطالعه موردی-شاهدی بر روی ۱۴۶ زن باردار مراجعه کننده به درمانگاه مراقبت‌های بارداری مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد که از این تعداد ۷۰ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۷۶ زن نیز بارداری طبیعی داشتند. افراد شرکت کننده در دوران بارداری و به مدت ۱۲-۶ هفته پس از زایمان تحت مراقبت بودند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که غلظت هر سه آدیپوکین مورد مطالعه، اختلاف معناداری در بین زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری و زنان با بارداری طبیعی داشت. در زنان مبتلا به دیابت بارداری نسبت به زنان با بارداری طبیعی، غلظت ویسفاتین بالاتر ($10/62 \pm 8/12$ ng/ml) در مقابل ($4/30 \pm 4/00$ ng/ml، $P < 0.01$)، غلظت آدیپونکتین پایین‌تر ($9/07 \pm 5/10$ ng/ml) در مقابل ($13/45 \pm 8/53$ ng/ml، $P < 0/01$) و نیز غلظت رزیستین پایین‌تر ($5/04 \pm 2/03$ ng/ml) در مقابل ($10/40 \pm 3/63$ ng/ml) بود. بین بروز سندرم متابولیک پس از زایمان و سطح سرمی پایین رزیستین و آدیپونکتین در دوران بارداری ارتباط معناداری یافت شد که این ارتباط با سطح سرمی ویسفاتین معنادار نبود. آنالیز رگرسیون مستقل از سن و نمایه توده بدنی، بین سطح سرمی آدیپونکتین و رزیستین با ابتلا به سندرم متابولیک پس از زایمان ارتباط معنی‌داری نشان نداد. نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر ارتباط احتمالی غلظت آدیپوکین‌ها را با ابتلا به دیابت بارداری نشان می‌دهد ولی این ارتباط در مورد سندرم متابولیک پس از زایمان مورد تردید است. هر چند مطالعات بیشتری در این زمینه برای آشکار شدن سازوکار آدیپوکین‌ها در پیشگویی ابتلا به دیابت بارداری و سندرم متابولیک پس از زایمان مورد نیاز است.

واژگان کلیدی: دیابت بارداری، آدیپوکین‌ها، ویسفاتین، رزیستین، آدیپونکتین، سندرم متابولیک پس از زایمان

۱- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی: مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان شریعتی، طبقه پنجم، تلفن: ۸۴۹۰۲۷۴۸
نمبر: ۸۸۲۲۰۰۵۰، پست الکترونیک: emrc@tums.ac.ir

مقدمه

بارداری، به طور فیزیولوژیک باعث ایجاد مقاومت به انسولین می‌شود که پس از زایمان این اختلال از بین می‌رود (۵-۱). در زنانی که عملکرد سلول‌های بتا در پانکراس کمتر از مقدار طبیعی است، ممکن است ترشح انسولین در جهت جبران این مقاومت کافی نباشد و باعث ابتلا به دیابت بارداری شود [۶]. دیابت بارداری با شروع یا تشخیص اولیه عدم تحمل گلوکز در دوران بارداری تعریف می‌شود [۷،۸].

علاوه بر پیامدهای ناخوشایند دیابت در دوران بارداری، سابقه ابتلا به این بیماری در مدت ۵ سال پس از زایمان، خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ را ۵۰-۱۸٪ افزایش می‌دهد [۱۲،۱۳]. 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 [۱۷-۱۴]، که می‌تواند به علت عوامل خطر مشترک موجود در هر دو بیماری باشد [۱۹ و ۱۸].

جفت از جمله عوامل دخیل در فرایند مقاومت به انسولین و رشد جنین در زنان با بارداری طبیعی و زنان مبتلا به دیابت بارداری است که به نظر می‌رسد از طریق تولید هورمون‌های تولید شده در آن باشد (۲۰). تحقیقات اخیر، علاوه بر نقش این هورمون‌ها به بررسی نقش پپتیدهای مترشح از بافت چربی در پاتوژنز مقاومت به انسولین پرداخته‌اند [۲۹-۲۱]. اکنون بافت چربی به علت تولید آدیپوکین‌ها اندام اندوکرین محسوب می‌شود و حضور این آدیپوکین‌ها در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی و متابولیکی ضروری است [۳۰]. اختلال در تولید و یا ترشح آدیپوکین‌ها در پاتوفیزیولوژی ابتلا به دیابت نوع ۲، که اختلال متابولیکی مشابه دیابت بارداری است، نقش دارد [۳۳-۳۱]. این مواد فعال زیستی شامل آدیپونکتین [۳۴-۳۷]، ویسفاتین [۴۰-۳۸]، رزیستین [۴۵-۴۱] و سایر آدیپوکین‌ها [۵۴-۴۶] می‌باشند. اخیراً برخی از تحقیقات به بررسی نقش آدیپوکین‌ها در ابتلا به مقاومت به انسولین در دوران بارداری پرداخته‌اند [۳، ۵۷-۵۵].

آدیپونکتین، آدیپوکینی است که ساختار مولکولی آن مشابه پلی پپتید کلاژن بوده و سبب افزایش حساسیت به انسولین می‌گردد [۶۰-۵۸]. سطح سرمی آدیپونکتین در افراد مبتلا به چاقی، بیماری شریان کرونری و دیابت نوع ۲ کاهش می‌یابد [۶۳، ۶۴-۶۱]. از ویژگی‌های مهم دیگر آن خواص آنتی دیابتیک و آنتی آتروژنیک [۶۵، ۶۴] و اثرات ضد التهابی [۶۸-۶۵] و آتروژنیک [۶۹، ۷۰] شناخته شده‌ای دارد. نقش این هورمون در تنظیم عملکرد فیزیولوژیکی بارداری طبیعی و اختلالات بارداری از جمله دیابت بارداری شناخته شده است [۶۶، ۷۵-۷۱]. یافته‌های حاصل از برخی مطالعات نقش این آدیپوکین را در فیزیولوژی مقاومت به انسولین در دوران بارداری نشان داده‌اند [۴، ۵۷-۵۵]. نتایج تحقیقات پیشین نشان داده که کاهش سطح سرمی آدیپونکتین در سه ماهه دوم بارداری نقش مهمی در ابتلا به دیابت بارداری در مقایسه با بارداری طبیعی دارد [۷۲، ۷۷]. اما تاکنون نتایج ضد و نقیضی در مورد تغییرات سطح سرمی این آدیپوکین در بارداری طبیعی یافت شده است [۳، ۸۰-۷۸]. از سوی دیگر نتایج مطالعه‌ای تاثیر اختلاف نژاد را در غلظت پلاسمایی آدیپونکتین در دوران بارداری نشان داده است که می‌تواند عامل مهمی در افزایش خطر ابتلا به دیابت باشد [۸۱].

ویسفاتین در گذشته با نام فاکتور افزایشدهنده پیش سلول‌های B^۱ شناخته می‌شد و اخیراً به عنوان آدیپوکین معرفی شده، پروتئینی با وزن مولکولی ۵۵-۵۲ کیلودالتون است و به نظر می‌رسد نقش مهمی در تنظیم قند خون داشته باشد [۸۲]. از جمله ویژگی‌های این آدیپوکین، عامل دیابتوژنیک بودن و تنظیم‌گر سیستم ایمنی می‌باشد که در پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین در افراد چاق و مبتلا به دیابت نوع ۲ و نیز تغییرات رشد جنینی نقش دارد [۸۳، ۸۴]. بررسی‌های پیشین نشان داده که سطح سرمی ویسفاتین در مبتلایان به تاخیر رشد داخل رحمی^۲ کاهش می‌یابد. همچنین بررسی سطح ویسفاتین در میان زنان مبتلا به دیابت بارداری و نیز بارداری طبیعی در تحقیقات گذشته، تغییرات این آدیپوکین

¹ Pre-B cell colony-enhancing factor

² Intrauterine growth retardation

مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم^۱ (EMRC) تایید شد. پس از دریافت رضایت آگاهانه، زنان باردار جهت انجام غربالگری عمومی دیابت بارداری وارد مطالعه شدند. معیار خروج از مطالعه سابقه دیابت و بیماری های مزمن بود. پس از انجام غربالگری عمومی با تکیه بر سابقه بیماری، تعیین سن بارداری، سابقه زایمان و OGCT^۲ ۵۰ گرمی OGTT^۳ ۱۰۰ گرمی بین هفته های ۲۴ و ۲۸ بارداری، زنان مبتلا به دیابت بارداری شناسایی شدند و سپس از بین افراد سالم و بیمار، مواردی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند انتخاب گردیدند. عوامل خطرزا شامل سن بالای ۳۰ سال، نمایه توده بدنی^۴ بیشتر از ۲۷ kg/m^۲، پلی اورى، گلوکزوری، پروتئینوری، تعداد بارداری بیش از ۵، سابقه دیابت بارداری، سابقه دیابت، سابقه ماکروزمی، مرگ جنین بدون علت مشخص، سقط جنین مکرر و اختلال در بارداری های پیشین بود.

پروتکل

غربالگری ابتلا به دیابت بارداری با OGCT- ۵۰ g در هفته های ۲۴-۲۸ بارداری بود که یک ساعت پس از دریافت مقدار ۵۰ گرم گلوکز انجام شد. زنان باردار با سطح گلوکز پلاسمای بیش از ۱۳۰ mg/dl برای تشخیص قطعی دیابت بارداری تحت آزمون OGTT قرار گرفتند. نمونه گیری خون وریدی در ساعات ۲، ۱، ۰ و ۳ پس از دریافت ۱۰۰ گرم گلوکز به منظور ارزیابی سطح گلوکز خون انجام شد. براساس معیار Sullivan و Mahan سطح گلوکز خون به ترتیب برابر یا بیش از ۱۹۵، ۱۸۰، ۱۵۵ و ۱۴۰ mg/dl در حداقل دو نوبت به عنوان دیابت بارداری تشخیص داده شد [۱۰۳].

را هم در جهت کاهش و هم افزایش گزارش نموده اند [۸۵-۸۸].

رزیستین، آدیپوکین دیگری با وزن مولکولی ۱۲/۵ کیلودالتون است [۴۲-۴۴، ۷۲، ۹۱-۹۱، ۸۹]. این آدیپوکین علاوه بر آدیپوسیت ها، در عضلات [۴۵]، جزایر پانکراس [۹۲]، سلول های مونونوکلئار [۹۳] و جفت [۹۴-۹۶] در انسان ترشح می شود. رزیستین در دوران بارداری در جفت بیان و ترشح می شود [۹۳] و سطح سرمی آن در سه ماهه سوم بارداری افزایش می یابد [۹۸]. یافته های ضد و نقیضی در مورد غلظت این هورمون در اختلالات دوران بارداری مانند دیابت بارداری وجود دارد [۹۹، ۱۰۰، ۷۷].

تشخیص زود هنگام با استفاده از غربالگری پس از زایمان به منظور تشخیص و پیشگیری از ابتلا به دیابت نوع ۲ در زنان با سابقه دیابت بارداری، فرصتی مناسب برای کاهش عوارض و فرکانس این بیماری است [۱۰۱]. در این رابطه مطالعات نشأت داده اند که زنان مبتلا به اختلال تحمل گلوکز و یا زنانی که شاخص های سندرم متابولیک پس از زایمان را دارند در معرض خطر بالاتری برای ابتلا به دیابت می باشند [۱۰۲]، بر این اساس ممکن است ارزیابی ارتباط بین آدیپوکین ها در دوران بارداری و پس از زایمان شاخص پیشگویی مفیدی در جهت شناخت دیابت بارداری و ارتباط آنها با شاخص های سندرم متابولیک پس از زایمان باشد.

بنابراین مطالعه حاضر به منظور ارزیابی ارتباط بین سطح سرمی آدیپوکین های آدیپونکتین، رزیستین و ویسفاتین با دیابت بارداری و نیز بررسی ارتباط این آدیپوکین ها با ابتلا به سندرم متابولیک پس از زایمان طراحی گردید.

روش ها

طراحی مطالعه و جمعیت مورد بررسی

این مطالعه موردی-شاهدی، بر روی ۱۴۷ زن باردار (۷۰ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۷۶ زن با بارداری طبیعی) مراجعه کننده به درمانگاه پره ناتال بیمارستان های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی تهران از مهر ماه سال ۸۵ تا مرداد سال ۸۷ انجام شد. پروتکل مطالعه بوسیله کمیته اخلاق

¹ Endocrinology and metabolism research center

² Oral glucose challenge test

³ Oral glucose tolerance test

⁴ Body mass index

تعریف انجمن دیابت آمریکا^۹ (۲۰۰۴) [۱۰۴]. سطح قند خون ناشتای^{۱۰} (FBS) بیش از ۱۲۶mg/dl در نظر گرفته شد. همچنین سندرم متابولیک بر طبق معیار سازمان جهانی بهداشت تعریف شد [۱۰۵].

آنالیز آماری

برای مقایسه شیوع متغیرها و عوامل محدود کننده بین دو گروه از آزمون Chi-square استفاده شد. برای ارزیابی ارتباط بین غلظت آدیپوکین ها و سندرم متابولیک، مدل رگرسیون مورد استفاده قرار گرفت. همچنین ارتباط غیر خطی بین غلظت سرمی آدیپوکین ها و احتمال خطر ابتلا به دیابت بارداری با قرار دادن مدلهای رگرسیون Logistic چند متغیره، با روش generalized additive model بررسی شد. برای تمام آزمونها سطح معناداری با احتمال کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۷۰ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۷۶ زن سالم شرکت نمودند. زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با افراد سالم، سن و نمایه توده بدنی بالاتری داشتند (جدول ۱). در بیماران مبتلا به دیابت بارداری؛ سطح گلوکز و کلسترول کل سرمی ناشتابه طور معناداری بالاتر و سطح HDL به طور معنادار پایین تر بود (جدول ۱). سطح سرمی هر سه آدیپوکین مورد مطالعه اختلاف معناداری در بین زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری و زنان با بارداری طبیعی داشت. غلظت ویسفاتین در زنان مبتلا به دیابت بارداری، نسبت به زنان با بارداری طبیعی بالاتر (۱۰/۶۲±۸/۱۲ ng/ml در مقابل ۴/۳۰±۴/۰۰ ng/ml، P<۰/۰۱)، غلظت آدیپونکتین پایین تر (۹/۰۷±۵/۱۰ µg/ml در مقابل ۱۳/۴۵±۸/۵۳ µg/ml، P<۰/۰۱) و نیز غلظت رزیستین پایین تر (۵/۰۴±۲/۰۳ ng/ml در مقابل ۱۰/۴۰±۳/۶۳ ng/ml، P<۰/۰۱) بود.

ارزیابی های آزمایشگاهی و تعیین سطح سرمی سایتوکین ها

سطح گلوکز با روش آنزیماتیک گلوکز اکسیداز و با ضریب پراکندگی^۱ (cv) کمتر از ۵٪ اندازه گیری شد. سطح انسولین در نمونه های ناشتا با روش RIA^۲ و با استفاده از کیت Biosorce (Denmark) انجام شد. ضریب تغییرات ارزیابی درون گروهی^۳ و بین گروهی^۴ به ترتیب ۷/۱٪ و ۸/۲٪ بود. در همه نمونه ها سطح سرمی آدیپوکین ها بلافاصله پس از دریافت OGCT-50g اندازه گیری شد. سطح سرمی ویسفاتین با روش ELISA با حساسیت ۳۰pg/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات^۵ ارزیابی درون گروهی و بین گروهی ۴/۳٪ و ۷/۵٪ تعیین گردید (Human visfatin ELISA kit, AdipoGen Pharmaceuticals, Belmont, Seoul, Korea). سطح سرمی آدیپونکتین با روش ELISA با حساسیت ۱۰۰pg/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی درون گروهی و بین گروهی ۵/۱۵٪ و ۳/۸۲٪ تعیین گردید (Human Adiponectin ELISA kit, AdipoGen Pharmaceuticals, Belmont, Seoul, Korea). سطح سرمی رزیستین با روش ELISA با حساسیت ۳۰pg/ml و به ترتیب با ضریب تغییرات ارزیابی درون گروهی و بین گروهی ۴/۴٪ و ۶/۸٪ تعیین گردید (Human Resistin ELISA kit, AdipoGen Pharmaceuticals, Belmont, Seoul, Korea).

ارزیابی های پس از زایمان

نمونه های خون ناشتای افراد در طول هفته های ۱۲-۶ پس از زایمان، برای اندازه گیری سطح گلوکز، کلسترول تام، تری گلیسرید و کلسترول HDL جمع آوری شد. سطوح کلسترول تام^۶ (TC)، کلسترول با دانسیته بالا^۷ (HDL) و تری گلیسرید^۸ (TG) با روش آنزیماتیک اندازه گیری شد. مبنای تشخیص دیس لیپیدی، وجود حداقل یک اختلال در موارد مذکور بود. معیار اصلی تشخیص دیابت، براساس

¹ Coefficient of variation

² Radio immuno assay

³ Inter-assay

⁴ Intra-assay

⁵ Coefficient of variation

⁶ Total cholesterol

⁷ High density cholesterol

⁸ triglyceride

⁹ American Diabetes Association

¹⁰ Fasting blood sugar

جدول ۱- مشخصات اصلی و شاخص های بیوشیمیایی زنان باردار و گروه کنترل سالم

متغیرها*	دیابت بارداری	زنان سالم
سن (سال) †	۳۲ ± ۵	۲۷ ± ۷
نمایه توده بدنی پیش از بارداری (kg/m ²) †	۲۸/۲ ± ۴/۱	۲۵/۱ ± ۳/۷
گلوکز ناشتا (mg/dl) †	۱۰۱ ± ۲۸	۷۵ ± ۶
کلسترول تام (mg/dl) †	۲۱۰ ± ۳۰	۲۰۵ ± ۴۳
LDL (mg/dl)	۱۱۰ ± ۲۳	۱۱۳ ± ۲۷
HDL (mg/dl) †	۵۲ ± ۸	۵۳ ± ۱۴
TG (mg/dl) †	۱۷۷ ± ۹۰	۱۸۳ ± ۸۱
CRP (mg/l)	۳/۴ ± ۴/۴	۲/۸ ± ۲/۲
HBA1C (%)	۵ ± ۵ ± ۱/۳	۵/۴ ± ۱/۷
آدیپونکتین (µg/ml) †	۵/۱۰ ± ۹/۰۷	۱۳/۴۵ ± ۸/۵۳
رزیستین (ng/ml) †	۲/۰۳ ± ۵/۰۴	۳/۶۳ ± ۱۰/۴۰
ویسفاتین (ng/ml) †	۸/۱۲ ± ۱۰/۶۲	۴/۰۰ ± ۴/۳۰

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

**کلیه میانگین ها با آزمون student t با هم مقایسه شدند.

تعداد گروه دیابت بارداری: ۷۰ زن باردار دیابتی

تعداد گروه: ۷۶ زن باردار سالم † مقادیر P معنی دار بود (P < ۰/۰۵)

جدول ۲- مشخصات اصلی و شاخص های بیوشیمیایی پس از زایمان

متغیرها*	زنان مبتلا به سندرم متابولیک	زنانی که شاخص ابتلا به سندرم متابولیک را نداشتند
سن (سال)	۳۱ ± ۵	۳۰ ± ۶
نمایه توده بدنی (kg/m ²) †	۳۲/۶ ± ۵/۲	۲۸/۶ ± ۳/۹
گلوکز ناشتا (mg/dl)	۱۰۳ ± ۲۷	۹۰ ± ۴۱
کلسترول تام (mg/dl) †	۲۳۵ ± ۴۸	۲۰۴ ± ۴۷
LDL (mg/dl)	۱۴۵ ± ۱۲۹	۱۲۴ ± ۱۰۵
HDL (mg/dl) †	۵۱ ± ۱۳	۵۵ ± ۱۱
TG (mg/dl)	۲۱۸ ± ۷۵	۲۰۰ ± ۸۰
CRP (mg/l)	۴ ± ۳/۹	۳/۳ ± ۳/۸
HBA1C (%) †	۶ ± ۲/۴	۵/۲ ± ۱/۲
آدیپونکتین (µg/ml)	۶/۹۶ ± ۲/۲۲	۹/۸۱ ± ۵/۳۲
رزیستین (ng/ml)	۴/۴۰ ± ۲/۲۲	۵/۵۵ ± ۱/۵۶
ویسفاتین (ng/ml)	۱۱/۵۵ ± ۷/۸۶	۱۱/۲۵ ± ۹/۰۳

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

**کلیه میانگین ها با آزمون student t با هم مقایسه شدند.

تعداد گروه دیابت بارداری: ۷۰ زن باردار دیابتی

تعداد گروه: ۷۶ زن باردار سالم

† مقادیر P معنی دار بود (P < ۰/۰۵)

در طول بارداری و ابتلا به دیابت بارداری در طول این دوران است. ممکن است تغییرات سطح سرمی رزیستین با سازوکار ابتلا به مقاومت به انسولین در دوران بارداری ارتباط داشته باشد [۹۹].

برخی از مطالعات تفاوت غلظت پلاسمایی آدیپونکتین را در دوران بارداری و غیر بارداری نشان داده‌اند [۱۱۴، ۱۱۵]. همچنین یافته‌های حاصل از مطالعاتی که به بررسی غلظت این آدیپوکین در بارداری طبیعی و زنان مبتلا به دیابت بارداری پرداخته‌اند موجود هستند [۶۶، ۷۵-۷۱]. نتایج تحقیقات در این زمینه غلظت پایین‌تر این آدیپوکین را در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری طبیعی گزارش نموده‌اند [۶۶، ۷۵-۷۱، ۷۷، ۱۱۹-۱۱۶] که مشابه با نتایج حاصل از مطالعه حاضر می‌باشد.

Vitoratos و همکارانش [۱۲۰] و Christine Winzer و همکارانش [۱۱۹] به بررسی تغییرات غلظت آدیپونکتین پس از زایمان در زنان با بارداری طبیعی و مبتلا به دیابت بارداری پرداختند. نتایج حاصل از مطالعات آنها نشان داد که غلظت این آدیپوکین در گروه مبتلا به دیابت بارداری نسبت به گروه کنترل در دوران بارداری و پس از زایمان پایین‌تر است که مشابه با یافته‌های این مطالعه می‌باشد، از طرفی این یافته‌ها با تحقیقات McLachlan [۵۶] که تغییر معناداری در سطح آدیپونکتین پس از بارداری نشان نداد، همراهی ندارد.

اگرچه آدیپونکتین از بافت چربی ترشح می‌شود، اما افزایش در توده چربی منجر به تنظیم کاهشی در ترشح آدیپونکتین می‌شود [۳۴]، این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که ممکن است بافت چربی باعث ایجاد فیدبک منفی در تولید آدیپونکتین شود. بنابراین افزایش توده چربی و هیپرتروفی آدیپوسیت‌ها ممکن است توجیهی برای کاهش غلظت این آدیپوکین در زنان مبتلا به دیابت بارداری باشد.

نتایج مطالعه حاضر در مورد سطح سرمی ویسفاتین نشان داد که غلظت این آدیپوکین در گروه زنان مبتلا به دیابت بارداری به طور معناداری بیش از گروه کنترل می‌باشد، که این یافته با یافته‌های بررسی Krzyzanowska و همکارانش [۸۵] همراهی دارد، اما متناقض با نتایج بررسی Akturk و همکارانش [۱۲۱] و Telejko و همکارانش [۱۲۲]

سندرم متابولیک پس از بارداری بر اساس معیارهای سازمان جهانی بهداشت ارزیابی گردید که بر این اساس، شیوع سندرم متابولیک در میان کل زنان شرکت کننده در مطالعه در هفته‌های ۱۲-۶ پس از زایمان، ۲۴٪ برآورد گردید (جدول ۲). پس از بارداری، ۳۲/۶٪ زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با ۱۰/۵٪ زنان با بارداری طبیعی به سندرم متابولیک مبتلا شدند ($P=0/001$). بین بروز سندرم متابولیک پس از زایمان و سطح سرمی پایین رزیستین و آدیپونکتین در دوران بارداری ارتباط معناداری یافت شد که این ارتباط با سطح سرمی ویسفاتین معنادار نبود. آنالیز رگرسیون مستقل از سن و نمایه توده بدنی، بین سطح سرمی آدیپونکتین و رزیستین با ابتلا به سندرم متابولیک پس از زایمان ارتباط معنی‌داری نشان نداد.

بحث

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 [۵۷-۵۵]. سازوکار ایجاد دیابت به روشنی مشخص نشده است، اما عوامل مرتبط با چاقی نقش مهمی ایفا می‌کنند [۱۰۹-۱۰۶]. به نظر می‌رسد غلظت سرمی آدیپوکین‌ها تحت تاثیر تغییر وضعیت متابولیکی دوران بارداری در زنان مبتلا به دیابت بارداری تغییر کرده و این تغییرات با مقاومت به انسولین در این بیماران همراه است [۱۱۰، ۱۱۱]. تغییرات برخی از عوامل هورمونی مانند مقادیر استروژن، پروژسترون، کورتیزول و لاکتوزن جفتی انسانی، گلوکاگون و لپتین با اختلالات متابولیکی دیابت بارداری مرتبط می‌باشد [۱۱۲].

چندین مطالعه غلظت سرمی رزیستین را در طول بارداری ارزیابی نموده‌اند [۷۷، ۱۰۰-۹۴]. یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر سطح سرمی پایین‌تر رزیستین را در زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با بارداری طبیعی نشان داد که مشابه با یافته‌های Megia و همکارانش [۱۱۳] در این زمینه بود. اختلاف معنادار غلظت رزیستین در بین دو گروه بیانگر ارتباط میان آدیپوکین‌ها و مقاومت به انسولین

و آدیپونکتین با ابتلا به سندرم متابولیک پس از زایمان در زنان مورد بررسی مشاهده شد که البته این ارتباط مستقل از نمایه توده بدنی و سن نبود.

با وجود محدودیت هایی که مطالعه حاضر در تعداد حجم نمونه و دفعات اندازه گیری آدیپوکتین ها دارد، تنها مطالعه ای است که علاوه بر اندازه گیری همزمان سه آدیپوکتین احتمالی درگیر در پاتوژنز مقاومت به انسولین در بارداری، با پیگیری پس از زایمان، ارتباط این عوامل را در ابتلا به سندرم متابولیک و دیابت نشان می دهد. بدیهی است مطالعات آینده با حجم نمونه بیشتر و انجام بررسی های تجربی می توانند درک قطعی تری از نقش این آدیپوکتین ها در ابتلا به اختلال تحمل کربوهیدرات در بارداری و پس از آن ارائه نمایند.

سیاسگزاری

این مطالعه تحت حمایت مالی مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. نویسندگان این مقاله کمال قدردانی را از پرسنل محترم کلینیک دیابت بارداری بیمارستان شریعتی دارند.

می باشد. در مطالعات پیشین دریافته اند که تزریقات ویسفاتین نو ترکیب در غشاهای جنینی و سلول های WISH واقع در اپی تلیال آمینوتیک، باعث افزایش معناداری در سطح سایتوکین های مهم التهابی [۱۲۴، ۱۲۳] می شود که ممکن است با این سازوکار در پاتوژنز ابتلا به دیابت بارداری دخیل باشد.

تحقیقی به منظور بررسی شاخص های متابولیکی بلافاصله پس از زایمان در زنان مبتلا به دیابت بارداری، در راستای شناسایی عوامل پیشگویی کننده ابتلا به دیابت انجام شد [۱۱۰] و نشان داد که زنان مبتلا به اختلالات تحمل گلوکز یا به عبارت دیگر "مبتلا به پیش دیابت"، در معرض بالاترین خطر پیشرفت بیماری هستند.

همانطور که در مطالعات پیشین نیز نشان داده شده، تولید برخی از آدیپوکتین ها تحت تاثیر چاقی، ابتلا به دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک می باشند [۱۲۵].

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که غلظت پایین رزیستین و آدیپونکتین ارتباط معناداری با ابتلا به سندرم متابولیک پس از زایمان در افراد مورد مطالعه دارد.

در مجموع شواهد حاصل از این مطالعه نشان داد که در زنان مبتلا به دیابت بارداری نسبت به گروه کنترل، غلظت رزیستین و آدیپونکتین پایین تر و غلظت ویسفاتین بالاتر است. همچنین ارتباط معناداری بین سطوح پایین رزیستین

مأخذ

- Buchanan, TA; Metzger, BE; Freinkel, N; Bergman, RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1008-1014.
- Butte, NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1256S-1261S.
- 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.
- Catalano, PM; Tyzbir, ED; Roman, NM; Amini, SB; Sims, EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1667-1672.
- Cousins, L; Rigg, L; Hollingsworth, D; Brink, G; Aurand, J; Yen, SS. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:483-488.
- Buchanan, TA; Xiang, A; Kjos, SL; Watanabe, R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 2007; 30:S105-S111. doi: 10.2337/dc07-s201.
- 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.
- World Health Organization Study Group. Prevention of Diabetes Mellitus. World Health Organization: Geneva, 1980; (Technical Report Series, No. 844).

- 9- Buchanan TA, Kjos SL, Gestational diabetes: risk or myth? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1854-1857.
- 10- Hadden DR, Geographic, ethnic and racial variations in the incidence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 8-12.
- 11- Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, et al, Identification and treatment of women with hyperglycemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust NZ Obstet Gynaecol* 1996; 36: 239-247.
- 12- Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R Pre-pregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16:1598-1605.
- 13- 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.
- 14- Innes KE, Wimsatt JH. Pregnancy-induced hypertension and insulin resistance: evidence for a connection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:263-284 .
- 15- Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia: ACOG practice bulletin no.33: American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002; 99:159-167 .
- 16- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004; 141:413-420.
- 17- Daviglius ML, Stamler J, Pirzada A, Yan LL, Garside DB, Liu K, Wang R, Dyer AR, Lloyd-Jones DM, Greenland P Favorable cardiovascular risk profile in young women and long-term risk of cardiovascular and all-cause mortality. *JAMA* 2004; 292:1588-1592.
- 18- Kim C., Newton K.M., Knopp R.H. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review, *Diab. Care* 2002; 25, 1862-1868.
- 19- Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes, *Diabetes Med* 2004; 21: 103-113.
- 20- Day IN, Chen XH, Gaunt TR, et al, Late life metabolic syndrome, early growth, and common polymorphism in the growth hormone and placental lactogen gene cluster. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5569-5576.
- 21- Gimeno, RE; Klaman, LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5:122-128.
- 22- Hutley, L; Prins, JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; 330:280-289.
- 23- Kahn, BB; Flier, JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:473- 481.
- 24- Kahn, SE; Hull, RL; Utzschneider, KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006; 444:840-846.
- 25- Matsuzawa, Y; Funahashi, T; Nakamura, T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892:146-154.
- 26- Montague, CT; O'Rahilly, S. The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000; 49:883-888
- 27- Ronti, T; Lupattelli, G; Mannarino, E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:355-365.
- 28- Spiegelman, BM; Flier, JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001; 104:531-543.
- 29- Trayhurn, P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005; 184:285-293.
- 30- Trayhurn P, Wood SI Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Brit J Nutr* 2004; 92:347-355.
- 31- Pendergrass M, Fazoni E, Defronzo RA Non-insulin-dependent diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus: same disease, another name? *Diabetes Rev* 1995; 3:566-583 .
- 32- Kjos SL, Buchanan TA Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:1749-1756.
- 33- Williams MA, Mittendorf R Maternal morbidity. In: Goldman MB, Hatch M, eds. Women and health. London: *Academic Press Inc* 2000; 172-181.
- 34- Arita, Y; Kihara, S; Ouchi, N; Takahashi, M; Maeda, K; Miyagawa, J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257:79-83.
- 35- Berg, AH; Combs, TP; Scherer, PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:84-89.
- 36- Kadowaki, T; Yamauchi, T; Kubota, N; Hara, K; Ueki, K; Tobe, K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116:1784-1792.
- 37- Matsuzawa, Y; Funahashi, T; Kihara, S; Shimomura, I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:29-33.
- 38- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307:426 - 430.
- 39- Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2005.
- 40- Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, Stumvoll M, Bluher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54:2911- 2916.

- 41- Banerjee, RR; Rangwala, SM; Shapiro, JS; Rich, AS; Rhoades, B; Qi, Y, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303:1195–1198.
- 42- Holcomb, IN; Kabakoff, RC; Chan, B; Baker, TW; Gurney, A; Henzel, W, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J* 2000; 19:4046–4055.
- 43- Kim, KH; Lee, K; Moon, YS; Sul, HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276:11252–11256.
- 44- Steppan, CM; Bailey, ST; Bhat, S; Brown, EJ; Banerjee, RR; Wright, CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–312.
- 45- Kusminski, CM; McTernan, PG; Kumar, S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109:243–256.
- 46- Farooqi, IS; Keogh, JM; Kamath, S; Jones, S; Gibson, WT; Trussell, R, et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 2001; 414:34–35.
- 47- Friedman, JM; Halaas, JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395:763–770.
- 48- Friedman, JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404:632–634.
- 49- Ronti, T; Lupattelli, G; Mannarino, E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:355–365.
- 50- Rosen, ED; Spiegelman, BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444:847–853.
- 51- Hotamisligil, GS; Shargill, NS; Spiegelman, BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259:87–91.
- 52- Uysal, KT; Wiesbrock, SM; Marino, MW; Hotamisligil, GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997; 389:610–614.
- 53- Ouchi, N; Kihara, S; Funahashi, T; Nakamura, T; Nishida, M; Kumada, M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107:671–674.
- 54- Berg, AH; Scherer, PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96:939–949.
- 55- Lopez-Bermejo, A; Fernandez-Real, JM; Garrido, E; Rovira, R; Brichs, R; Genaro, P, et al. 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.
- 56- McLachlan, KA; O'Neal, D; Jenkins, A; Alford, FP. Do adiponectin, TNF α , 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.
- 57- 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.
- 58- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1930–1935.
- 59- Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, Scherer PE. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001; 7:947–953.
- 60- Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat hormone? *Diabetes Care* 2003; 26:2442–2450.
- 61- Miyazaki T, Shimada K, Mokuno H, Daida H. Adipocyte derived protein, adiponectin, is associated with smoking status in patients with coronary artery disease. *Heart* 2003; 89:663–664.
- 62- Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimoura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y, Osaka CAD Study Group. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:85–89.
- 63- Hu, E; Liang, P; Spiegelman, BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996; 271:10697–10703.
- 64- Okamoto, Y; Kihara, S; Ouchi, N; Nishida, M; Arita, Y; Kumada, M, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106:2767–2770.
- 65- Ouchi, N; Kihara, S; Arita, Y; Okamoto, Y; Maeda, K; Kuriyama, H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102:1296–1301.
- 66- Wolf, AM; Wolf, D; Rumpold, H; Enrich, B; Tilg, H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323:630–635.
- 67- Wulster-Radcliffe, MC; Ajuwon, KM; Wang, J; Christian, JA; Spurlock, ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316:924–929.
- 68- Yokota, T; Oritani, K; Takahashi, I; Ishikawa, J; Matsuyama, A; Ouchi, N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000; 96:1723–1732.

- 69- Ouchi, N; Kobayashi, H; Kihara, S; Kumada, M; Sato, K; Inoue, T, et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279:1304–1309.
- 70- Shibata, R; Ouchi, N; Kihara, S; Sato, K; Funahashi, T; Walsh, K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem.* 2004; 279:28670–28674.
- 71- Atebo, JM; Grissa, O; Yessoufou, A; Hichami, A; Dramane, KL; Moutairou, K, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4137–4143.
- 72- Worda, C; Leipold, H; Gruber, C; Kautzky-Willer, A; Knofler, M; Bancher-Todesca, D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:2120–2124.
- 73- Kinalski, M; Telejko, B; Kuzmicki, M; Kretowski, A; Kinalska, I. Tumor necrosis factor alpha system and plasma adiponectin concentration in women with gestational diabetes. *Horm Metab Res.* 2005; 37:450–454.
- 74- Ranheim, T; Haugen, F; Staff, AC; Braekke, K; Harsem, NK; Drevon, CA. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:341–347.
- 75- Thyfault, JP; Hedberg, EM; Anchan, RM; Thorne, OP; Isler, CM; Newton, ER, et al. Gestational diabetes is associated with depressed adiponectin levels. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12:41–45.
- 76- Kirwan, JP; Hauguel-De, MS; Lepercq, J; Challier, JC; Huston-Presley, L; Friedman, JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002; 51:2207–2213.
- 77- Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, et al. A. Maternal and fetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 447-453.
- 78- Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, et al. Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy. *J Perinatol* 2007; 27: 77-81.
- 79- Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou D, et al. The role of adipocytokines in normal pregnancy: visfatin levels in early pregnancy predict insulin sensitivity. *Clin Chem* 2007; 53: 1-10.
- 80- Fuglsang J, Skjaerbaeck C, Frystyk J, et al. A longitudinal study of serum adiponectin during normal pregnancy. *BJOG* 2006; 113: 110-113.
- 81- Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Hypoadiponectinaemia in South Asian women during pregnancy: evidence of ethnic variation in adiponectin concentration. *Diabet Med* 2004; 21(4):388-92.
- 82- Fonseca-Alaniz, M.H., Takada, J., Alonso-Vale, M.I., Lima, F.B., Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J. Pediatr. (Rio J).* 2007, 83(5 Suppl),S192-203.
- 83- 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 birthweight. *J Perinat Med* 2008; [Epub ahead of print]
- 84- 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
- 85- Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N, Scherthaner G. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110(5):605-9.
- 86- T.F. Chan, Y.L. Chen, C.H. Lee, F.H. Chou, L.C. Wu, S.B. Jong and E.M. Tsai, Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13: 364–367.
- 87- D.G. Haider, A. Handisurya, A. Storka, E. Vojtassakova, A. Luger and G. Pacini et al., Visfatin response to glucose is reduced in women with gestational diabetes mellitus. *Diab Care* 2007; 30: 1889–1891.
- 88- K.C. Lewandowski, N. Stojanovic, M. Press, S.M. Tuck, K. Szosland and M. Bienkiewicz et al., Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degree of glucose tolerance. *Diabetologia* 2007; 50: 1033–1037.
- 89- Steppan CM & Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2002; 13: 18–23.
- 90- McTernan, PG; McTernan, CL; Chetty, R; Jenner, K; Fisher, FM; Lauer, MN, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2407–2407.
- 91- Rajala, MW; Lin, Y; Ranalletta, M; Yang, XM; Qian, H; Gingerich, R, et al. Cell type-specific expression and coregulation of murine resistin and resistin-like molecule-alpha in adipose tissue. *Mol Endocrinol* 2002; 16:1920–1930.
- 92- Minn, AH; Patterson, NB; Pack, S; Hoffmann, SC; Gavrilova, O; Vinson, C, et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310:641–645.
- 93- Kaser, S; Kaser, A; Sandhofer, A; Ebenbichler, CF; Tilg, H; Patsch, JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309:286–290.

- 94- Haugen, F; Ranheim, T; Harsem, NK; Lips, E; Staff, AC; Drevon, CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E326–E333.
- 95- Lappas, M; Yee, K; Permezel, M; Rice, GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol* 2005; 186:457–465.
- 96- Yura, S; Sagawa, N; Itoh, H; Kakui, K; Nuamah, MA; Korita, D, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1394–1397.
- 97- Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K & Fuii S. Role of leptin in pregnancy – a review. *Placenta* 2002; 23: S80–S86.
- 98- Chen D, Dong M, Fang Q, He J, Wang Z & Yang X. Alterations of serum resistin in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clinical Science* 2005; 108: 81–84.
- 99- Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audkovsky M, Szöcs A, Winkler G & Cseh K. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 76: 351–357.
- 100- Chen D, Fang Q, Chai Y, Wang H, Huang H & Dong M. Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. *Clinical Endocrinology* 2007; 67: 208–211.
- 101- Bentley-Lewis R, Levkoff S, Stuebe A, Seely EW. Gestational diabetes mellitus: postpartum opportunities for the diagnosis and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(10):552-8.
- 102- Strehlow SL, Mestman JH. Prevention of T2DM in women with a previous history of GDM. *Curr Diab Rep* 2005; 5(4):272-7.
- 103- O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow R. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 895 – 900.
- 104- American Diabetes Association Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1), S5-S10
- 105- World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: *diagnosis and classification of diabetes mellitus* Geneva: WHO, 1999.
- 106- Kriacinas RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292–5.
- 107- Vidal H, Auboeuf D, De Vos P, Staels B, Riopu JP, Auwerx J, et al. The expression of ob gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest* 1996; 98:251–5.
- 108- Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 12:57–65.
- 109- van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1759–66.
- 110- Strehlow SL, Mestman JH. Prevention of T2DM in women with a previous history of GDM. *Curr Diab Rep* 2005; 5(4):272-7
- 111- Ryan EA, Ó Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380-389.
- 112- 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.
- 113- Ana Megia, Joan Vendrell, Cristina Gutierrez, Modest Sabaté, Montse Broch, José-Manuel Fernández-Real, Inmaculada Simón. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *Eur J Endocrinol*. 2008 158:173-8 158: 173-178.
- 114- Naruse, K; Yamasaki, M; Umekage, H; Sado, T; Sakamoto, Y; Morikawa, H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia. 2005; 65:65–75.
- 115- Suwaki, N; Masuyama, H; Nakatsukasa, H; Masumoto, A; Sumida, Y; Takamoto, N, et al. Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:1687-92.
- 116- Gao XL, Yang HX, Zhao Y. Variations of tumor necrosis factor-alpha, leptin and adiponectin in mid-trimester of gestational diabetes mellitus. *Chin Med J Engl* 2008; 121(8):701-5.
- 117- Choi SH, Kwak SH, Youn BS, Lim S, Park YJ, Lee H, Lee N, Cho YM, Lee HK, Kim YB, Park KS, Jang HC. High plasma retinol binding protein-4 and low plasma adiponectin concentrations are associated with severity of glucose intolerance in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8):3142-8.
- 118- Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Huang IT, Ho SC, Chu CH. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition* 2005; 21(11-12):1095-9.
- 119- Christine Winzer, Oswald Wagner, Andreas Festa, Barbara Schneider, Michael Roden, Dagmar Bancher-Todesca, Giovanni Pacini, Tohru Funahashi, Alexandra Kautzky-Willer, Plasma Adiponectin, Insulin Sensitivity, and

- Subclinical Inflammation in Women With Prior Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27:1721-1727.
- 120-Vitoratos N, Deliveliotou A, Vlahos NF, Mastorakos G, Papadias K, Botsis D, Creatsas GK. Serum adiponectin during pregnancy and postpartum in women with gestational diabetes and normal controls. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24(11):614-9.
- 121-Akturk M, Altinova AE, Mert I, Buyukkagnici U, Sargin A, Arslan M, Danisman N. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(7):610-3.
- 122-Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, Szamatowicz J, Wawrusiewicz-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; 84:68-75.
- 123-S. Ognjanovic and G.D. Bryant-Greenwood, Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1051-1058.
- 124-S. Ognjanovic, L.S. Tashima and G.D. Bryant-Greenwood, The effects of pre-B-cell colony-enhancing factor on the human fetal membranes by microarray analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1187-1195.
- 125-Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S., Bastard J.-P. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008;34:2-11