

بررسی میزان سطوح سرمی هموسیستئین، آدیپونکتین و اسید اوریک در مبتلایان به دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم

دکتر علی خسروبیگی^{۱*}، دکتر حسن احمدوند^۲

۱. دانشیار گروه بیوشیمی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲. استاد گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، لرستان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۹/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۱/۰۶

خلاصه

مقدمه: اطلاعات کم و ضدونقیضی در رابطه با ارتباط سطوح سرمی هموسیستئین، نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین و اسید اوریک با شاخص‌های مقاومت به انسولین در دیابت بارداری گزارش شده است. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی سطوح سرمی هموسیستئین، آدیپونکتین، نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین و اسید اوریک و ارتباط آن‌ها با شاخص‌های مقاومت به انسولین در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی در سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ بر روی ۳۰ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۳۰ زن باردار سالم مراجعه کننده به بیمارستان عسلیان شهر خرم‌آباد انجام شد. میزان سطوح سرمی گلوکز و اسید اوریک با استفاده از روش نورسنجی و میزان سطوح سرمی هموسیستئین، آدیپونکتین و انسولین با استفاده از روش الیزا اندازه‌گیری شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری تی مستقل و همبستگی پیرسون انجام شد. میزان P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سطوح سرمی هموسیستئین در دیابت بارداری به طور معنی‌داری بالاتر از بارداری سالم بود ($P < 0/001$). در مقابل، سطح آدیپونکتین ($P = 0/003$) و نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین ($P = 0/001$) به طور معنی‌داری پایین‌تر بود. سطوح سرمی اسیداوریک تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. همبستگی مستقیم و معنی‌داری بین سطوح سرمی هموسیستئین و انسولین در دیابت بارداری مشاهده شد ($r = 0/40$, $P = 0/031$). سطوح سرمی اسیداوریک همبستگی مستقیم و معنی‌داری را با شاخص مقاومت به انسولین در گروه بیمار نشان داد ($r = 0/38$, $P = 0/041$). همبستگی غیر مستقیم و معنی‌داری بین نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین و قندخون ناشتا در بارداری سالم مشاهده شد ($r = -0/39$, $P = 0/035$).

نتیجه‌گیری: افزایش هموسیستئین، کاهش نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین و افزایش جزئی اسیداوریک می‌توانند به عنوان عوامل خطر ایجاد مقاومت به انسولین در دیابت بارداری مطرح باشند.

کلمات کلیدی: آدیپونکتین، اسید اوریک، دیابت بارداری، هموسیستئین

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر علی خسروبیگی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. تلفن: ۰۸۶-۳۴۱۷۳۸۵۰۱؛ پست الکترونیک:

a.khosrowbeygi@arakmu.ac.ir

مقدمه

دیابت بارداری به درجه‌ای از عدم تحمل گلوکز گفته می‌شود که طی دوران بارداری در زنان فاقد سابقه دیابت ایجاد می‌شود و ناشی از ناتوانی پانکراس در ترشح انسولین بیشتر در پاسخ به افزایش مقاومت به انسولین اتفاق افتاده طی بارداری است (۳-۱). شیوع دیابت بارداری در جهان در حدود ۱۱-۲٪ کل بارداری‌ها، بسته به جمعیت مورد مطالعه، تخمین زده شده است. در هر سال بیش از ۲۰۰ هزار زن باردار در جهان به آن مبتلا می‌شوند که با همه‌گیر شدن چاقی، افزایش سن اولین بارداری، رژیم غذایی به شدت فرآوری شده با کالری بالا، مصرف چربی‌های اشباع شده و نیز زندگی کم تحرک و پراسترس شیوع این بیماری در حال افزایش است (۴). میزان شیوع دیابت بارداری در ایران در حدود ۹-۴٪ کل بارداری‌ها تخمین زده شده است (۵). همچنین دیابت بارداری می‌تواند باعث افزایش خطر ابتلاء به دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی عروقی پس از دوران بارداری شود (۴).

هموسیستئین یک آمینواسید است که از متابولیسم آمینواسید متیونین حاصل می‌شود. مشخص شده است که هیپرهموسیستئینمی حاد و یا مزمن می‌تواند باعث اثرات تخریبی بر روی سلول‌های بتای پانکراس و در نتیجه ترشح انسولین شود. هیپرهموسیستئینمی یک فاکتور خطر مستقل برای ناهنجاری‌های عروقی در دیابت است و نیز با مقاومت به انسولین مرتبط می‌باشد. اثرات تخریبی هموسیستئین بر روی سلول‌ها از طریق پیشبرد روند استرس اکسیداتیو و در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدی می‌باشد (۶). گزارش‌های ضد و نقیضی در رابطه با سطوح سرمی هموسیستئین در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم ارائه شده است. در چندین مطالعه سطوح سرمی هموسیستئین در دیابت بارداری به طور معنی‌داری بالاتر از بارداری سالم بود (۷، ۸)، اما در چند مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (۹، ۱۰).

آدیپونکتین، سایتوکاین ترشح شده از بافت چربی، دارای اثراتی نظیر کاهش مقاومت به انسولین، جلوگیری از التهاب عروقی و آنتی‌آتروژنیک می‌باشد

(۵). از طرف دیگر مشخص شده است که آدیپونکتین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی نیز می‌باشد که این خاصیت می‌تواند برای مقابله با استرس اکسیداتیو مورد استفاده قرار گیرد (۱۳-۱۱). بنابراین نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین می‌تواند بیانگر شرایط استرس اکسیداتیو باشد که این نسبت در بیماری پره‌اکلامپسی گزارش شده است (۱۴)، اما در دیابت بارداری مطالعه‌ای در این مورد انجام نشده است.

افزایش سطح اسید اوریک، محصول دفعی حاصل از متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی، با مقاومت به انسولین مرتبط می‌باشد و همچنین به عنوان فاکتور خطر مستقل پیشرفت دیابت نوع ۲ مطرح می‌باشد (۱۵). در مطالعات انجام شده در رابطه با مقایسه سطح سرمی اسید اوریک بین دیابت بارداری و بارداری سالم، افزایش مختصر و غیر معنی‌داری در دیابت بارداری گزارش شده است (۱۶، ۱۷). همچنین ارتباط مستقیم اسید اوریک با مقاومت به انسولین در افزایش فشار خون بارداری گزارش شده است (۱۵)، اما در دیابت بارداری مطالعات اندکی انجام شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی سطوح سرمی هموسیستئین، آدیپونکتین، نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین و اسید اوریک و ارتباط آن‌ها با شاخص‌های مقاومت و حساسیت به انسولین در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم انجام شد.

روش کار

این مطالعه مقطعی در سال‌های ۹۳-۱۳۹۲ بر روی ۳۰ زن مبتلا به دیابت بارداری و ۳۰ زن باردار سالم در هفته ۲۴-۲۸ بارداری در بیمارستان عسلیان خرم‌آباد انجام شد. نمونه‌های بیمار و سالم از بین زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان و با توجه به معیارهای ورود و خروج، به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. پس از تأیید کمیته اخلاق دانشگاه، نمونه خون از بیماران و زنان باردار سالم با اخذ رضایت کتبی از آن‌ها گرفته شد. تمام نمونه‌ها دارای نژاد لر بودند. تمامی این زنان از ابتدای بارداری روزانه ۱ میلی‌گرم فولیک اسید مصرف کرده بودند و تقریباً تمامی آن‌ها ویتامین B

سنجش کیت انسولین کمتر از ۱۰٪، حساسیت آن ۰/۷۵ میکروواحد بین‌المللی در میلی‌لیتر و ویژگی آن ۱۰۰٪ بود. شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)^۱ با استفاده از رابطه [گلوکز خون (میلی‌مول در لیتر) × انسولین (میلی‌واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر)] تقسیم بر عدد ۲۲/۵ محاسبه شد (۵). شاخص حساسیت به انسولین (QUICKI)^۲ با استفاده از رابطه معکوس [گلوکز خون (میلی‌گرم در دسی‌لیتر) × انسولین (میلی‌واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر)] محاسبه شد (۲۱).

حجم نمونه با استفاده از رابطه $n = [(Z_{1-(\alpha/2)} + Z_1 - \beta)(S_1^2 + S_2^2)]/d^2$ و $\alpha = 0/05$ و $\beta = 0/2$ (توان ۸۰٪) محاسبه شد. در این رابطه S_1 و S_2 انحراف معیار گزارش شده برای هموسیستئین در دو گروه مورد مطالعه که بر اساس مطالعه قبلی برای دیابت بارداری ۰/۸۲ و برای بارداری سالم ۱/۲۴ گزارش شده است (۸). مقدار d که حداقل اختلاف مورد انتظار برای معنی‌دار بودن هموسیستئین بین دو گروه مورد مطالعه است، ۰/۸ در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) انجام شد. جهت بررسی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف، جهت مقایسه میانگین متغیرهای مورد مطالعه بین دو گروه بیمار و سالم از آزمون آماری تی مستقل و جهت بررسی همبستگی‌ها از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. تمام آزمون‌ها دوطرفه و با سطح اطمینان ۹۵٪ ارزیابی شدند. داده‌ها به شکل میانگین \pm انحراف معیار گزارش شدند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مشخصات و یافته‌های بیوشیمیایی زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم در جدول ۱ گزارش شده است.

کمپلکس نیز مصرف می‌کردند. جور کردن دو گروه بر اساس همسان‌سازی از نظر سن، هفته بارداری و شاخص توده بدنی بود. تشخیص دیابت بارداری با استفاده از آزمایش تحمل گلوکز خوراکی ۷۵ گرم دو ساعته بعد از ۱۴-۸ ساعت ناشتایی شبانه و به دنبال سه روز رژیم غذایی بدون محدودیت کربوهیدرات و فعالیت فیزیکی بدون محدودیت انجام گرفت. در صورتی که حداقل یکی از نتایج: قندخون ناشتا بیشتر یا مساوی ۹۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا یک ساعته بیشتر یا مساوی ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و یا دو ساعته بیشتر یا مساوی ۱۵۳ میلی‌گرم غیر طبیعی باشند، فرد مبتلا به دیابت بارداری در نظر گرفته می‌شود (۱۸، ۱۹). معیارهای خروج از مطالعه شامل: استعمال دخانیات، دیابت نوع ۱ و ۲، افزایش فشارخون، پره اکلامپسی، بیماری تیروئید، مصرف داروهای مکمل غیر از آهن و ویتامین‌ها و درمان با انسولین بود (۲۰). پس از گرفتن نمونه خون از گروه‌های مورد مطالعه، نمونه‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در حرارت اتاق نگهداری شدند تا منعقد گردند. نمونه‌های سرم در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

میزان سطوح سرمی قند خون ناشتایی و اسید اوریک با استفاده از کیت‌های نورسنجی تجاری موجود اندازه‌گیری و بر اساس میلی‌گرم در دسی‌لیتر گزارش شدند (شرکت پارس آزمون، ایران). با استفاده از کیت‌های تجاری الیزا، میزان سطوح سرمی هموسیستئین (شرکت اکسیس شیلد، انگلیس)، آدیپونکتین (شرکت بیوندور، جمهوری چک) و انسولین (شرکت مونوبایند، آمریکا) و با استفاده از دستگاه الیزا ریدر (استت فکس ۳۲۰۰، آمریکا) اندازه‌گیری شدند. سطوح سرمی هموسیستئین بر اساس میکرومولار، آدیپونکتین بر اساس میکروگرم در میلی‌لیتر و انسولین بر حسب میکروواحد بین‌المللی در میلی‌لیتر گزارش شدند. ضریب تغییر درون سنجش کیت هموسیستئین کمتر از ۱۰٪ و حساسیت آن ۲ میکرومولار بود. ضریب تغییر درون سنجش کیت آدیپونکتین کمتر از ۱۰٪، حساسیت آن ۲۶ نانوگرم در میلی‌لیتر و ویژگی آن ۱۰۰٪ بود. ضریب تغییر درون

¹Homeostasis model assessment of insulin resistance

²Quantitative insulin sensitivity check index

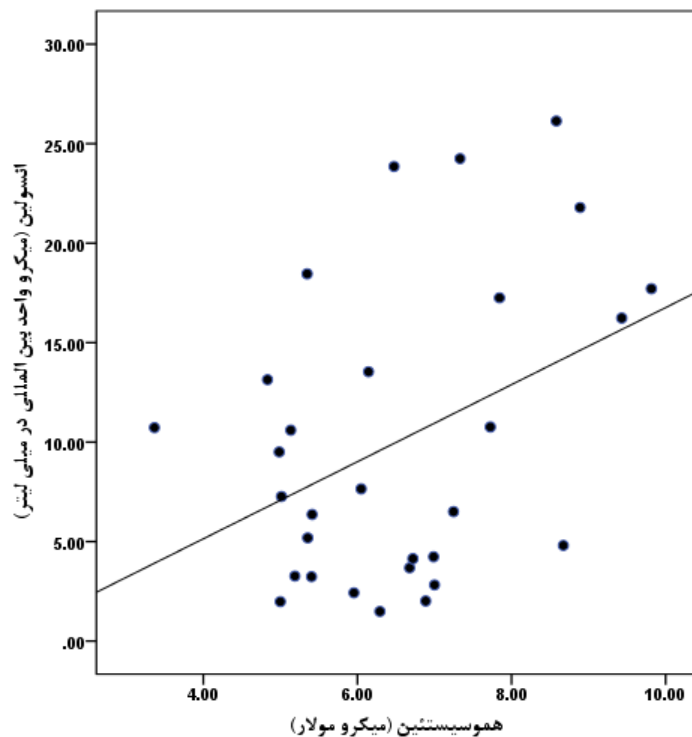
جدول ۱- مقایسه خصوصیات فردی و یافته‌های بیوشیمیایی زنان باردار سالم و زنان مبتلا به دیابت بارداری

متغیر	بارداری سالم	دیابت بارداری	سطح معنی‌داری*
سن (سال)	۲۹/۷۷ ± ۰/۶۹	۳۰/۰۷ ± ۰/۷۸	۰/۲۶
سن بارداری (هفته)	۲۷/۴۳ ± ۰/۱۶	۲۷/۸۰ ± ۰/۰۷	۰/۰۹
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۶/۲۱ ± ۰/۳۹	۲۶/۸۱ ± ۰/۳۰	۰/۱۶
قند خون ناشتا (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۷۹/۵۷ ± ۱/۷۰	۱۰۱/۲۰ ± ۱/۹۷	<۰/۰۰۱
انسولین (میکرو واحد بین المللی در میلی‌لیتر)	۷/۳۸ ± ۰/۷۳	۱۰/۰۳ ± ۱/۳۷	۰/۰۹۳
شاخص مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	۱/۴۰ ± ۰/۱۴	۲/۵۷ ± ۰/۳۵	۰/۰۰۳
شاخص حساسیت به انسولین (QUICKI)	۰/۳۶ ± ۰/۰۱	۰/۳۴ ± ۰/۰۱	۰/۰۴۴
هموسیستئین (میکرو مولار)	۵/۰۸ ± ۰/۲۱	۶/۵۳ ± ۰/۲۸	<۰/۰۰۱
آدیپونکتین (میکروگرم در میلی‌لیتر)	۹/۳۷ ± ۱/۲۵	۵/۳۷ ± ۰/۷۳	۰/۰۰۸
نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین	۱/۸۵ ± ۰/۲۵	۰/۸۶ ± ۰/۱۳	۰/۰۰۱
اسید اوریک (میلی‌گرم در دسی‌لیتر)	۴/۷۶ ± ۰/۱۷	۵/۰۶ ± ۰/۲۶	۰/۳۵۵

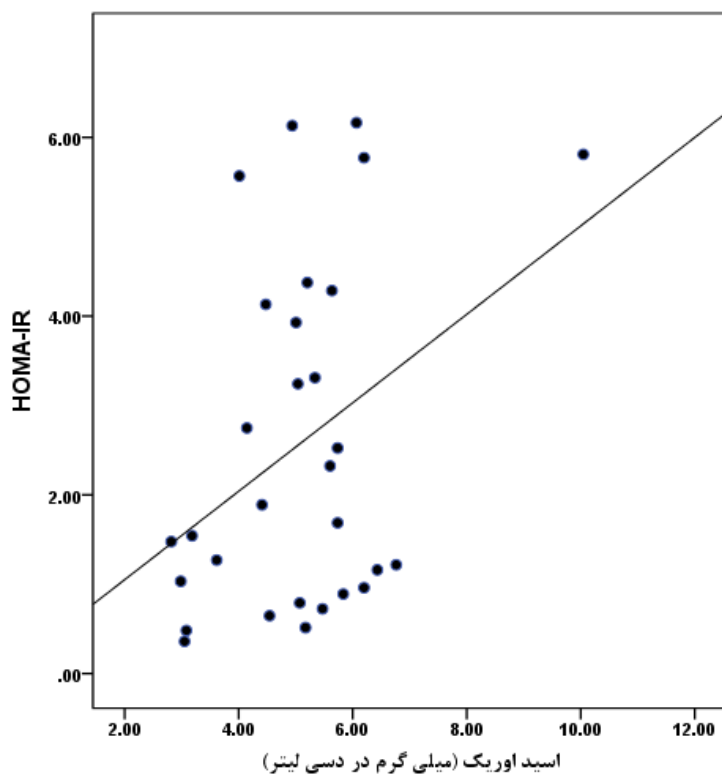
داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. * آزمون تی مستقل
HOMA-IR مدل هموستاز ارزیابی مقاومت به انسولین، QUICKI شاخص ارزیابی کمی حساسیت به انسولین

انسولین در گروه دیابت بارداری مشاهده شد (p=۰/۰۳۱، r=۰/۴۰) (نمودار ۱). نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین، همبستگی غیر مستقیم جزئی با شاخص HOMA-IR (p=۰/۰۵۴، r= -۰/۳۶) و همبستگی مستقیم جزئی با شاخص QUICKI (p=۰/۰۵۴، r=۰/۳۶) در گروه دیابت بارداری نشان داد. سطوح سرمی اسید اوریک همبستگی مستقیم معنی‌داری را با شاخص HOMA-IR در گروه بیمار نشان داد (p=۰/۰۴۱، r=۰/۳۸) (نمودار ۲)، اما همبستگی آن با شاخص QUICKI جزئی بود (p=۰/۰۵۳، r= -۰/۳۶). همبستگی غیر مستقیم معنی‌داری بین نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین و سطح سرمی قندخون ناشتا در گروه بارداری سالم مشاهده شد (p=۰/۰۳۵، r= -۰/۳۹) (نمودار ۳).

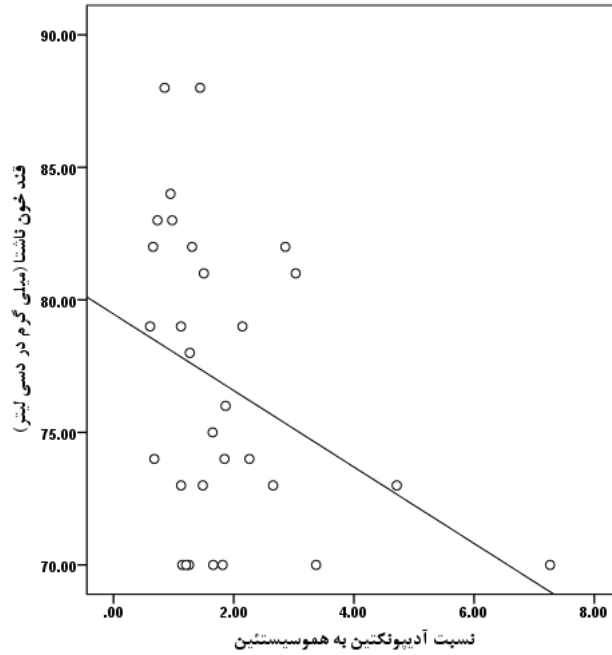
دو گروه از نظر سن (p=۰/۲۶)، سن بارداری (p=۰/۰۹) و شاخص توده‌بدنی (p=۰/۱۶) تفاوت معنی‌داری نداشتند. میانگین سطوح سرمی قند خون ناشتا (p<۰/۰۰۱) و هموسیستئین (p<۰/۰۰۱) و مقدار شاخص HOMA-IR (p=۰/۰۰۳) در دیابت بارداری به طور معنی‌داری بالاتر از بارداری سالم بود. در مقابل میانگین سطوح سرمی آدیپونکتین (p=۰/۰۰۳)، مقدار شاخص QUICKI (p=۰/۰۴۴) و نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین (p=۰/۰۰۱) در دیابت بارداری به طور معنی‌داری پایین‌تر از بارداری سالم بود. میانگین سطوح سرمی انسولین و اسید اوریک در زنان باردار مبتلا به دیابت بارداری بالاتر از زنان باردار سالم بود، اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود. همبستگی مستقیم و معنی‌داری بین سطوح سرمی هموسیستئین و



نمودار ۱- همبستگی بین سطوح سرمی هموسیستئین و انسولین در زنان مبتلا به دیابت بارداری ($r=0/40$, $p=0/031$)

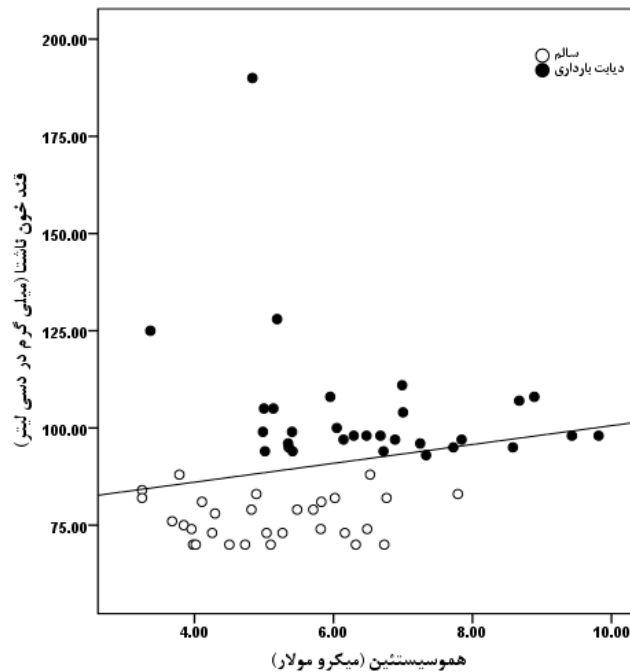


نمودار ۲- همبستگی بین سطوح سرمی اسید اوریک با شاخص HOMA-IR در زنان مبتلا به دیابت بارداری ($p=0/041$, $r=0/38$)



نمودار ۳- همبستگی بین نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین و سطح سرمی قند خون ناشتا در بارداری سالم ($p=0/035$, $r=-0/39$).

همبستگی‌ها در جمعیت تلفیق شده زنان مبتلا به دیابت بارداری و زنان باردار سالم ($n=60$) نیز بررسی شد. در جمعیت مورد مطالعه، همبستگی مستقیم و معنی‌داری بین سطوح سرمی هموسیستئین و قند خون ناشتا مشاهده شد ($p=0/005$, $r=0/36$) (نمودار ۴).



نمودار ۴- همبستگی بین سطوح سرمی هموسیستئین و قند خون ناشتا در جمعیت تلفیق شده زنان مبتلا به دیابت بارداری و زنان باردار سالم ($p=0/005$, $r=0/36$)

قزوین در هفته ۲۸-۲۴ بارداری که دو گروه از نظر سن همسان بودند، اما شاخص توده‌بدنی گروه بیمار بالاتر از گروه سالم بود، میزان سطوح سرمی هموسیستئین در گروه دیابت بارداری به طور معنی‌داری بالاتر از بارداری سالم بود. در این مطالعه، سطوح سرمی هموسیستئین همبستگی معنی‌داری را با شاخص توده‌بدنی و نیز سطوح سرمی گلوکز ناشتایی و اسید فولیک نشان نداد (۸). در مطالعه ایدزیور والوش و همکاران (۲۰۰۸) در کشور لهستان در هفته ۳۲-۲۶ بارداری که دو گروه از نظر شاخص توده بدنی همسان بودند اما سن گروه بیمار بالاتر از گروه سالم بود، سطوح سرمی هموسیستئین و ویتامین‌های اسید فولیک و کوبالامین بین دیابت بارداری و بارداری سالم تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. در مطالعه مذکور، سطوح سرمی هموسیستئین همبستگی غیر مستقیم و معنی‌داری را با شاخص HOMA-IR در گروه کنترل نشان داد. در این مطالعه، سطوح سرمی هموسیستئین همبستگی غیر مستقیمی را با سطوح سرمی اسید فولیک و کوبالامین در گروه دیابت بارداری نشان داد (۹). در مطالعه آکتورک و همکاران (۲۰۱۰) در کشور ترکیه در هفته ۲۸-۲۴ بارداری که دو گروه از نظر سن و شاخص توده بدنی همسان بودند، سطوح سرمی هموسیستئین و ویتامین‌های اسید فولیک و کوبالامین بین دیابت بارداری و بارداری سالم تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. در این مطالعه، سطوح سرمی هموسیستئین همبستگی مستقیم و معنی‌داری را با سن نمونه‌ها و همبستگی غیر مستقیمی را با سطوح سرمی اسید فولیک نشان داد (۱۰). در مطالعه متآنالیز گونگ و همکاران (۲۰۱۶) میزان سطوح سرمی هموسیستئین به طور معنی‌داری در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم افزایش یافت و این افزایش در سه ماهه دوم بارداری و در زنان با سن بالاتر از ۳۰ سال مشهودتر بود (۲۲).

مطالعات مختلف نشان می‌دهند که افزایش سطح خونی هموسیستئین به عنوان یک فاکتور خطر مستقل ناهنجاری‌های ناشی از دیابت و نیز بیماری قلبی عروقی مطرح است. هموسیستئین به عنوان یک ریسک فاکتور بروز و گسترش میکروآنژیوپاتی در بیماران دیابتی نیز

سطوح سرمی آدیپونکتین، همبستگی مستقیم و معنی‌داری را با شاخص QUICKI ($p=0/005$) و همبستگی غیر مستقیم معنی‌داری را با قند خون ناشتا ($r=0/36$) و همبستگی غیر مستقیم معنی‌داری را با قند خون ناشتا ($r=0/46$, $p<0/001$)، انسولین ($r=0/28$, $p=0/005$) و شاخص HOMA-IR ($r=-0/36$, $p=0/005$) در جمعیت مورد مطالعه، نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین همبستگی مستقیم و معنی‌داری را با شاخص QUICKI ($r=0/34$, $p=0/008$) و همبستگی غیر مستقیم و معنی‌داری را با قندخون ناشتا ($r=-0/58$, $p<0/001$)، انسولین ($r=-0/26$, $p=0/044$) و شاخص HOMA-IR ($r=-0/34$, $p=0/0008$) در این جمعیت، سطوح سرمی اسید اوریک همبستگی مستقیم و معنی‌داری را با انسولین ($r=0/31$, $p=0/015$) و شاخص HOMA-IR ($r=0/36$, $p=0/0005$) و همبستگی غیر مستقیم و معنی‌داری را با شاخص QUICKI ($r=-0/34$, $p=0/0008$) نشان داد.

بحث

مهم‌ترین نتایج این مطالعه شامل: افزایش معنی‌دار هموسیستئین و کاهش معنی‌دار نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم، همبستگی مستقیم و معنی‌دار هموسیستئین با انسولین و قندخون ناشتا، همبستگی غیر مستقیم و معنی‌دار نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین با شاخص HOMA-IR و همبستگی مستقیم و معنی‌دار سطوح سرمی اسیداوریک با انسولین و شاخص HOMA-IR بود. گزارش‌های ضد و نقیضی در رابطه با سطوح سرمی هموسیستئین در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم ارائه شده است. در مطالعه آتای و همکاران (۲۰۱۴) در نژاد ترک در هفته ۲۸-۲۴ بارداری که شاخص توده بدنی گروه بیمار بالاتر از گروه سالم بود، میزان سطوح سرمی هموسیستئین در گروه بیمار به طور معنی‌داری بالاتر از بارداری سالم بود و همبستگی مستقیم و معنی‌داری بین سطوح سرمی هموسیستئین و گلوکز ناشتایی و نیز افزایش وزن دوران بارداری مشاهده شد (۷). در مطالعه موحد و همکاران (۲۰۱۴) در شهر

مطرح می‌باشد. این امر می‌تواند باعث ابتلاء به افزایش فشارخون و حتی بیماری پره‌اکلامپسی در زنان مبتلا به دیابت بارداری شود. سطح خونی هموسیستئین در طی بارداری به حداکثر میزان در سه ماهه دوم می‌رسد و سپس به تدریج کاهش می‌یابد که این امر می‌تواند ناشی از کاهش فیزیولوژیک آلبومین طی بارداری و نیز مصرف مکمل‌های اسیدفولیک باشد. علت افزایش سطح خونی هموسیستئین در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم به طور قطع مشخص نشده است. سطح سرمی هموسیستئین تحت تأثیر عوامل مختلفی نظیر سن، جنس، مدت زمان ابتلاء به دیابت، استعمال دخانیات، شاخص توده بدنی، نقص عملکرد کلیه‌ها، وضعیت دریافت ویتامین و فاکتورهای محیطی و ژنتیکی قرار می‌گیرد (۲۲). مشخص شده است که هموسیستئین باعث القای استرس اکسیداتیو از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود. این امر می‌تواند باعث القای استرس شبکه اندوپلاسمیک شود که از عوامل دخیل در ایجاد مقاومت به انسولین مطرح می‌باشد. شبکه اندوپلاسمیک نقش بسیار مهمی در پردازش، خمش و انتقال پروتئین‌ها، به‌خصوص پروتئین‌هایی که در سطح سلول بیان می‌گردند و نیز پروتئین‌های ترشحی دارد، بنابراین اختلال در عملکرد شبکه اندوپلاسمیک باعث اختلال در عملکرد بافت چربی به عنوان یک ارگان با عملکرد درون‌ریز می‌شود که باعث ایجاد مقاومت به انسولین در این بافت خواهد شد. همچنین القای استرس شبکه اندوپلاسمیک در بافت چربی باعث افزایش بیان ژن فاکتور نکروز توموری - α در بافت و به دنبال آن افزایش غلظت آن در جریان خون و نیز افزایش غلظت اسیدهای چرب آزاد در خون می‌شود که این امر در ایجاد مقاومت به انسولین سیستمیک نقش بسیار مهمی را دارد (۲۳).

در اکثر مطالعات منتشر شده، کاهش میزان سطوح سرمی آدیپونکتین در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم گزارش شده است، هرچند که برخی موارد متناقض نیز وجود دارد. مطالعه لوپز تینوکو و همکاران (۲۰۱۲) در نژاد اسپانیایی در هفته ۲۴-۲۶ بارداری که شاخص توده بدنی گروه بیمار بالاتر از گروه

سالم بود (۲۴)، مطالعه لیو و همکاران (۲۰۱۲) در زنان باردار چینی (۲۵)، مطالعه کیم و همکاران (۲۰۱۴) در نژاد چینی-آمریکایی در هفته ۲۴-۲۸ بارداری که دو گروه از نظر شاخص توده بدنی همسان شده بودند (۲۶)، مطالعه مریزاک و همکاران (۲۰۱۳) در کشور تونس در سه ماهه سوم بارداری (۲۷) و مطالعه پالا و همکاران (۲۰۱۵) در کشور ترکیه در هفته ۲۴-۲۸ بارداری که دو گروه از نظر شاخص توده بدنی، سن و هفته بارداری همسان شده بودند (۲۸)، نشان دادند که میزان سطوح سرمی آدیپونکتین در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. در مقابل، مطالعه تخشید و همکاران (۲۰۱۵) در زنان باردار ایرانی مبتلا به دیابت بارداری در هفته ۲۴-۲۸ بارداری که با گروه کنترل از نظر شاخص توده بدنی، سن و هفته بارداری همسان شده بودند (۵) و نیز مطالعه ماتیاژک (۲۰۱۴) در کشور لهستان (۲۹) در هفته ۲۴-۲۸ بارداری که در این مطالعه نیز دو گروه همسان شده بودند، میزان سطوح سرمی آدیپونکتین تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. مطالعه مرور سیستماتیک ژو و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که میزان سطوح سرمی آدیپونکتین در زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با زنان باردار سالم، مستقل از همسان‌سازی دو گروه از نظر شاخص توده بدنی، به طور معنی‌داری کاهش نشان می‌دهد. بنابراین آنها پیشنهاد کردند که شاخص توده بدنی مادر ممکن است اهمیت کمتری را بر روی میزان سطوح سرمی آدیپونکتین در دیابت بارداری داشته باشد (۳۰).

هرچند که آدیپونکتین به عنوان یک سایتوکاین ضد التهابی مطرح است، اما گزارش‌هایی منتشر شده است که نشانگر نقش آنتی‌اکسیدانی آن است که این خاصیت می‌تواند برای مقابله با استرس اکسیداتیو مورد استفاده قرار گیرد (۱۱-۱۳). بنابراین نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین می‌تواند بیانگر شرایط استرس اکسیداتیو باشد (۱۴). در مطالعه حاضر این نسبت در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم به طور معنی‌داری کاهش نشان داد که شرایط استرس اکسیداتیو را در گروه بیمار می‌تواند نشان دهد. استرس

که یک مکانیسم پیشنهادی دیگر در رابطه با نقش اسید اوریک در ایجاد مقاومت به انسولین می‌باشد (۳۵). مشخص شده است که کاهش سطح اسید اوریک با استفاده از داروهایی نظیر آلپورینول می‌تواند باعث بهبود مقاومت به انسولین و نیز التهاب موضعی و سیستمیک در افراد دچار هیپراوریسمی می‌شود که بخشی از این نتایج ناشی از افزایش سطح آدیپونکتین در بافت چربی است (۳۶). مطالعه لاگون و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد که سطح سرمی اسید اوریک بالاتر از ۳/۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در اوایل بارداری باعث افزایش خطر ابتلاء به دیابت بارداری تا حد ۳ برابر خواهد شد که این امر مستقل از شاخص توده بدنی بیماران است (۱۵). در مطالعه سامال (۲۰۱۴) نیز گزارش شد که افزایش سطح سرمی اسید اوریک در سه ماهه اول بارداری باعث افزایش خطر ابتلاء به دیابت بارداری خواهد شد. همچنین در این مطالعه مشخص گردید که ارتباط سطح سرمی اسید اوریک قبل از هفته ۱۵ بارداری با خطر ابتلاء به دیابت بارداری معنی‌دارتر از هفته‌های ۲۸-۲۴ است (۳۷). با افزایش مصرف گوشت قرمز، حبوبات، احشای حیوانات و الکل و نیز کاهش دفع آن به خصوص در بیماری کلیوی، سطح سرمی اسید اوریک بالا می‌رود که این موارد به نظر می‌رسد که در دوران بارداری و یا حتی پیش از بارداری باید مورد توجه بیشتری قرار گیرد (۱۵).

ویتامین‌های اسیدفولیک، کوبالامین و پیریدوکسین دارای نقش بسیار مهمی در متابولیسم هموسیستئین هستند و کمبود آن‌ها می‌تواند باعث هیپرهموسیستئینمی شود (۱۴). هرچند که در دو مطالعه مشاهده گردید که اختلاف معنی‌داری بین میزان سطوح سرمی ویتامین‌های اسید فولیک و کوبالامین در زنان مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با زنان باردار سالم وجود ندارد (۹، ۱۰). در واقع یکی از محدودیت‌های مهم مطالعه حاضر عدم اندازه‌گیری ویتامین‌های اسیدفولیک و کوبالامین در نمونه‌های مورد مطالعه بود. از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر تعداد کم نمونه بود و نیز نوع مطالعه که بررسی مقطعی بود. پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای آینده‌نگر با تعداد نمونه بیشتر برای بررسی ارتباط بین سطح

اکسیداتیو می‌تواند باعث القای استرس شبکه اندوپلاسمیک و به دنبال آن مقاومت به انسولین شود (۲۳)، که ارتباط معکوس این نسبت با شاخص مقاومت به انسولین می‌تواند از این طریق تا حدودی تفسیر گردد. از طرفی استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث اکسیداسیون لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL)^۱ شده که منجر به تولید LDL اکسیده می‌شود (۳۱). افزایش غلظت LDL اکسیده در بیماری دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم گزارش شده است (۳۲). افزایش غلظت LDL اکسیده می‌تواند باعث افزایش خطر آترواسکلروز و اختلالات مربوط به عروق ریز شده که از جمله عوارض آن آسیب‌های کلیوی است (۳۳).

مطالعات انجام شده در رابطه با مقایسه سطح سرمی اسید اوریک بین دیابت بارداری و بارداری سالم، افزایش مختصر و غیر معنی‌دار آن را در دیابت بارداری گزارش داده‌اند (۱۶، ۱۷) که مطالعه حاضر می‌تواند تأیید کننده آن‌ها باشد. شواهد زیادی از نقش اسید اوریک در پیشرفت سندرم متابولیک و مقاومت به انسولین دلالت دارند. یک مکانیسم پیشنهادی این است که اسید اوریک باعث نقص در عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق و در نتیجه کاهش تولید اکسید نیتریک به وسیله این سلول‌ها خواهد شد. در سلول‌های حیوانی، عملکرد انسولین در برداشت گلوکز به داخل سلول‌های عضله اسکلتی و بافت چربی وابسته به اکسید نیتریک است. بنابراین کاهش تولید اکسید نیتریک باعث کاهش برداشت گلوکز به داخل سلول‌های این بافت‌ها شده که منجر به مقاومت به انسولین خواهد شد (۱۵، ۳۴). از طرف دیگر ثابت شده است که فعال شدن آنزیم آدنوزین مونوفسفات دامیناز در طی متابولیسم فروکتوز منجر به تجمع چربی و فعال شدن مسیر گلوکونئوزن می‌شود. یکی از محصولات آدنوزین مونوفسفات دامیناز، اسید اوریک است که از طریق مهار آنزیم پروتئین کیناز فعال شونده به وسیله آدنوزین مونوفسفات به طور مستقیم باعث القای استرس اکسیداتیو در میتوکندری می‌شود که سرانجام منجر به مهار مسیر بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب خواهد شد

^۱ Low-density lipoprotein

است، بیماران دچار دیابت بارداری در معرض آسیب‌های سندرم متابولیک طی بارداری و نیز دوران پس از آن خواهند بود. با توجه با ارتباط سطح سرمی اسید اوریک با مقاومت به انسولین در دوران بارداری، باید در کنترل این متابولیت از طریق کنترل رژیم غذایی و یا حتی دارویی تلاش بیشتری شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه به عنوان بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه علوم پزشکی لرستان انجام شده است (شماره طرح: ۱۶/۹۱)، بدین‌وسیله از مساعدت خانم دکتر نسیمی دوست برای همکاری در جمع‌آوری نمونه‌ها تشکر و قدردانی می‌شود.

سرمی هموسیستئین در سه ماهه اول بارداری با وقوع دیابت بارداری طراحی گردد. همچنین بررسی پلی‌مورفیسم ژن‌های دخیل در متابولیسم هموسیستئین را می‌توان پیشنهاد کرد.

نتیجه‌گیری

افزایش معنی‌دار هموسیستئین و کاهش معنی‌دار آدیپونکتین و نسبت آدیپونکتین به هموسیستئین در دیابت بارداری در مقایسه با بارداری سالم مشاهده می‌شود. با توجه به نقش هموسیستئین در تولید رادیکال آزاد و نقش آنتی‌اکسیدانی آدیپونکتین، بیماران در معرض استرس اکسیداتیو خواهند بود که این امر می‌تواند باعث گسترش مقاومت به انسولین شود. همچنین با توجه به اینکه هموسیستئین به عنوان فاکتور خطر مستقل برای ناهنجاری‌های عروقی مطرح

منابع

1. Sayehmiri F, Bakhtiyari S, Darvishi P, Sayehmiri K. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Iran: a systematic review and meta-analysis study. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 15(40):16-23. (Persian).
2. Zangeneh M, Veisi F, Ebrahimi B, Rezavand N. Comparison of therapeutic effects of insulin and glibenclamide in gestational diabetes. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(124):1-7. (Persian).
3. Manshori A, Rezaeian M, Bagheri H, Aminzadeh F, Goujani R. Assessment of the appropriate cut-off point in glucose challenge test based on the risk of gestational diabetes in pregnant women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 18(152):1-8. (Persian).
4. Gongora MC, Wenger NK. Cardiovascular complications of pregnancy. *Int J Mol Sci* 2015; 16(10):23905-28.
5. Takhshid MA, Haem Z, Aboualazadeh F. The association of circulating adiponectin and +45 T/G polymorphism of adiponectin gene with gestational diabetes mellitus in Iranian population. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14:30.
6. Khosrowbeygi A, Lorzadeh N, Ahmadvand H, Shiravand Y. Homocysteine and its association with lipid peroxidation and leptin in preeclampsia. *Int J Biol Chem* 2011; 5(3):184-92.
7. Atay AE, Simsek H, Demir B, Sakar MN, Kaya M, Pasa S, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in normotensive gravidae with gestational diabetes. *Herz* 2014; 39(5):627-32.
8. Movahed F, Hajiseyedjavadi S, Safari N, Yazdi Z. Comparison of serum homocystein and folic acid levels in gestational diabetes with normal pregnancy. *Sci J Hamadan Univ Med Sci Health Ser* 2015; 22(2):93-8. (Persian).
9. Idzior-Waluś B, Cyganek K, Sztéfko K, Seghieri G, Breschi MC, Waluś-Miarka M, et al. Total plasma homocysteine correlates in women with gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278(4):309-13.
10. Akturk M, Altinova A, Mert I, Dincel A, Sargin A, Buyukkagnici U, et al. Asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in women with gestational diabetes. *Endocrine* 2010; 38(1):134-41.
11. Liu JB, Li WJ, Fu FM, Zhang XL, Jiao L, Cao LJ, et al. Inverse correlation between serum adiponectin and 8-iso-prostaglandin F2 α in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(4):6085-90.
12. Comim FV, Gutierrez K, Bridi A, Bochi G, Chemeris R, Rigo ML, et al. Effects of adiponectin including reduction of androstenedione secretion and ovarian oxidative stress parameters in vivo. *PLoS One* 2016; 11(5):e0154453.
13. Eleuterio NM, Palei AC, Machado JS, Tanus-Santos JE, Cavalli RC, Sandrim VC. Role of adiponectin on antioxidant profile: evaluation during healthy and hypertensive disorders of pregnancy. *Blood Press* 2016; 25(4):241-3.
14. Khosrowbeygi A, Ahmadvand H. Positive correlation between serum levels of adiponectin and homocysteine in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(3):641-6.

15. Laughon SK, Catov J, Provins T, Roberts JM, Gandley RE. Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with the development of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(4):402.e1-5.
16. Güngör ES, Danişman N, Mollamahmutoğlu L. Relationship between serum uric acid, creatinine, albumin and gestational diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(8):974-7.
17. Liu H, Shao-Gang M, Liang C, Feng B, Wei X. Surrogate markers of the kidney and liver in the assessment of gestational diabetes mellitus and fetal outcome. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(1):OC14-7.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S81-90.
19. Khosrowbeygi A, Kaviani M, Ahmadvand H, Nassimidoost M. Comparison of serum levels of leptin and adiponectin in pregnant women with gestational diabetes and healthy pregnant women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 16(84):1-9. (Persian).
20. Khosrowbeygi A, Shiamizadeh N, Taghizadeh N. Maternal circulating levels of some metabolic syndrome biomarkers in gestational diabetes mellitus. *Endocrine* 2016; 51(2):245-55.
21. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7):2402-10.
22. Gong T, Wang J, Yang M, Shao Y, Liu J, Wu Q, et al. Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2016; 7(4):622-8.
23. Li Y, Zhang H, Jiang C, Xu M, Pang Y, Feng J, et al. Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance by inducing endoplasmic reticulum stress in adipose tissue. *J Biol Chem* 2013; 288(14):9583-92.
24. López-Tinoco C, Roca M, Fernández-Deudero A, García-Valero A, Bugatto F, Aguilar-Diosdado M, et al. Cytokine profile, metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in women with late-onset gestational diabetes mellitus. *Cytokine* 2012; 58(1):14-9.
25. Liu T, Fang Z, Yang D, Liu Q. Correlation between the inflammatory factors and adipocytokines with gestational diabetes mellitus and their change in puerperium. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012; 47(6):436-9.
26. Kim SY, Sy V, Araki T, Babushkin N, Huang D, Tan D, et al. Total adiponectin, but not inflammatory markers C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1, correlates with increasing glucose intolerance in pregnant Chinese-Americans. *J Diabetes* 2014; 6(4):360-8.
27. Mrizak I, Arfa A, Fekih M, Debbabi H, Bouslema A, Boumaiza I, et al. Inflammation and impaired endothelium-dependant vasodilatation in non obese women with gestational diabetes mellitus: preliminary results. *Lipids Health Dis* 2013; 12:93.
28. Pala HG, Ozalp Y, Yener AS, Gerçeklioglu G, Uysal S, Onvural A. Adiponectin levels in gestational diabetes mellitus and in pregnant women without glucose intolerance. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24(1):85-92.
29. Matyjaszek-Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Kowalczyk-Bołtuć J, Szlichtyng W, Paszkowski T. Correlation between atherogenic risk and adiponectin in gestational diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med* 2014; 21(1):143-7.
30. Xu J, Zhao YH, Chen YP, Yuan XL, Wang J, Zhu H, et al. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci World J* 2014; 2014:926932.
31. Ahmadvand H, Bagheri S, Khosrobeigi A, Boshtam M, Abdolahpour F. Effects of olive leaves extract on LDL oxidation induced-CuSO(4) in vitro. *Pak J Pharm Sci* 2012; 25(3):571-5.
32. Ghaneei A, Yassini S, Ghaneei ME, Shojaodiny-Ardekani A. Increased serum oxidized low-density lipoprotein levels in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *Iran J Reprod Med* 2015; 13(7):421-4.
33. Aydemir B, Baykara O, Cinemre FB, Cinemre H, Tuten A, Kiziler AR, et al. LOX-1 gene variants and maternal levels of plasma oxidized LDL and malondialdehyde in patients with gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293(3):517-27.
34. Santos RD. Elevated uric acid, the metabolic syndrome and cardiovascular disease: cause, consequence, or just a not so innocent bystander? *Endocrine* 2012; 41(3):350-2.
35. Johnson RJ. Why focus on uric acid? *Curr Med Res Opin* 2015; 31(Suppl 2):3-7.
36. Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Ereğ A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med* 2015; 63(8):924-9.
37. C R, Samal S, Ghose S. Association of elevated first trimester serum uric acid levels with development of GDM. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(12):OC01-5.