بررسی ارتباط سطح سرمی ویسفاتین با شاخص‌های آنتروپومتریک و میزان وزن‌گیری دوران بارداری مادر

اشرف صابر[۱،۲]، دکتر نجمه تهرانیان[۳*]، متین‌السادات اسمعیل‌زاده[۱]، شیوا پورعلی رودبنه[۱]

۱. کارشناس ارشد مامایی، گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. مربی مامایی، دانشکده علوم پزشکی اسفراین، اسفراین، ایران.
۳. استادیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۲/۱۰ **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۸/۰۵/۰۵

خلاصه

مقدمه: ویسفاتین یک آدیپوکین مترشحه از بافت چربی است که به نظر می‌رسد با میزان وزن‌گیری در دوران بارداری مرتبط باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی سطح سرمی ویسفاتین در بارداری و ارتباط آن با شاخص‌های آنتروپومتریک و وزن‌گیری دوران بارداری مادر انجام شد.

روش‌کار: این مطالعه کوهورت در بازه زمانی آذر ماه سال ۱۳۹۴ تا شهریور سال ۱۳۹۵ بر روی ۵۶ زن باردار ۴۰-۱۸ ساله در سه ماهه اول بارداری که برای مراقبت‌های دوران بارداری به مراکز جامع سلامت پرجمعیت مراجعه کرده بودند، انجام شد. زنان باردار از نظر شاخص توده بدنی قبل از بارداری به دو گروه A (BMI طبیعی) و B (BMI بالاتر از طبیعی) تقسیم‌بندی و همگن شدند. سطح سرمی ویسفاتین در هفته‌های ۱۲-۶ و ۲۰-۱۵ بارداری به روش ELISA سنجش شد. روش گردآوری اطلاعات شامل: مشاهده، معاینه و مصاحبه بیمار با استفاده از پرسشنامه در سه بخش اطلاعات فردی، تاریخچه مامایی و طبی مادری و متغیرهای جنینی، نتایج آزمایشگاهی بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون‌های کای دو نمونه‌ای، من‌ویتنی، آزمون رتبه علامت‌دار ویلکاکسون، رگرسیون و آزمون همبستگی رتبه‌ای اسپیرمن انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین ویسفاتین سرمی از سه ماهه اول بارداری به سه ماهه دوم بارداری در هر دو گروه به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرده بود (به‌ترتیب p_a=۰/۰۰۵ و p_b=۰/۰۰۱ در گروه Aو B). میانگین سطح سرمی ویسفاتین سه ماهه دوم بارداری گروه B نسبت به گروه A به‌طور معناداری بیشتر بود (p=۰/۰۴). میزان وزن‌گیری در طی سه ماهه دوم بارداری گروه A به‌طور معناداری در مقایسه با گروه B بیشتر بود (p=۰/۰۳). سطح ویسفاتین سه ماهه دوم ارتباط مثبت و معناداری با شاخص توده بدنی سه ماهه سوم بارداری در گروه A داشت (p=۰/۰۱، r=۰/۵۴).

نتیجه‌گیری: الگوی افزایشی در غلظت ویسفاتین پلاسمای مادر با پیشرفت بارداری در زنان باردار در گروه با شاخص توده بدنی طبیعی ممکن است تابعی از تغییرات افزایشی در بافت چربی احشایی باشد که در افزایش انعطاف‌پذیری متابولیسم مادران در بارداری و کاهش بروز بیماری‌های متابولیک نقش داشته باشد.

کلمات کلیدی: شاخص‌های آنتروپومتریک، وزن‌گیری طی بارداری، ویسفاتین

* **نویسنده مسئول مکاتبات:** دکتر نجمه تهرانیان؛ دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. **تلفن:** ۰۲۱-۸۲۸۸۰۰۰۰؛ **پست الکترونیک:** Tehranian@Modares.ac.ir

مقدمه

دوران بارداری، از مهم‌ترین مراحل زندگی هر زن به‌شمار می‌رود و به‌عنوان یکی از مهم‌ترین علل طبیعی و بیولوژیکی وزن‌گیری در انسان مطرح است. بارداری، مقطعی در زندگی اغلب زنان است که در آن وزن قابل توجهی به‌دست می‌آورند (حدود ۲۰٪ افزایش وزن) و برای برخی زنان، بارداری به‌طور اساسی مسیر وزن‌گیری آینده مادر و کودک را در زندگی‌شان تغییر می‌دهد (۱)، لذا وزن‌گیری مناسب در این دوران، مسئله‌ای مهم و تعیین‌کننده است. قسمت اعظم افزایش وزن طبیعی در دوران بارداری، مربوط به رحم و محتویات آن، پستان‌ها، افزایش حجم خون و مایع خارج عروقی سلولی است. درصد اندکی از افزایش وزن، در اثر تغییرات متابولیکی که منجر به افزایش آب سلولی و رسوب چربی و پروتئین جدید می‌شوند (ذخایر مادری)، رخ می‌دهد (۲، ۳).

عوامل هورمونی بسیاری در وزن‌گیری مادر و جنین مؤثرند (۴، ۵). بافت چربی، به‌عنوان ارگان قدرتمند اندوکرینی، می‌تواند اثرات سیستمیک خود را با تولید و ترشح موادی به نام "آدیپوکین‌ها" یا "آدیپوسیتوکین‌ها" ظاهر سازد (۶). یکی از آدیپوکین‌های مترشحه از بافت چربی که به‌نظر می‌رسد با شاخص توده بدنی مرتبط باشد، ویسفاتین است. ویسفاتین تحت عنوان PBEF[1] یا Nampt[2]، یک آدیپوکین غالباً مترشحه از بافت چربی احشایی است که اثرات انسولین را تقلید می‌کند. تقلید اثرات انسولین به واسطه اتصال به گیرنده انسولین انجام می‌گیرد و سبب افزایش تحمل و مصرف گلوگز و چربی‌زایی می‌شود (۷، ۸).

نقش پاتوفیزیولوژیک ویسفاتین در سطح کوریوآمنیون به خوبی درک نشده است. مطالعات جمعیت غیربارددار از این نظریه حمایت می‌کند که بافت چربی احشایی، منبع اصلی ویسفاتین است (۹، ۱۰). با این حال، در دوران بارداری مشخص نیست که بافت چربی به‌عنوان منبع اولیه باقی می‌ماند. سطح ویسفاتین در دوران بارداری با پیشرفت بارداری افزایش می‌یابد؛ بنابراین یک رابطه مستقیم بین سطوح ویسفاتین و خود حاملگی پیشنهاد شده است (۱۱).

مطالعات نشان می‌دهد که هر دو mRNA و پروتئین ویسفاتین در غشاهای جفت و جنین تولید می‌شوند (۱۴-۱۲). ما و همکاران (۲۰۱۰) در یک مطالعه به‌خوبی طراحی شده نشان دادند که در بیماران مبتلا به دیابت بارداری، سطح سرمی ویسفاتین مادر با بیان جفتی ویسفاتین ارتباط دارد، اما با بیان بافت زیرجلدی و بافت چربی احشایی ارتباطی ندارد. آنها نتیجه گرفتند که افزایش سطح ویسفاتین در دیابت بارداری[3]، ناشی از ترشح خیلی زیاد ویسفاتین از جفت است (۱۵). با این حال، لو و همکاران (۲۰۱۱) گزارش کردند که تفاوتی بین بیان جفت و mRNA ویسفاتین بین بیماران مبتلا به GDM و گروه کنترل وجود ندارد (۱۶). در مطالعه مازکی توی و همکاران (۲۰۱۰) که به‌منظور بررسی منبع افزایش سطح ویسفاتین مادر انجام شد، دریافتند که سطح ویسفاتین خون بندناف جنین به‌طور قابل توجهی پایین‌تر از سطح ویسفاتین سرم مادر در حاملگی‌های طبیعی و در کسانی است که دارای جنین کوچک برای سن حاملگی[4] به‌دنبال ابتلاء به پره‌اکلامپسی هستند. بر اساس این یافته، آنها نتیجه گرفتند که ویسفاتین گردش خون جنین، منبع ویسفاتین مادری نبوده است (۱۷). مورگان و همکاران (۲۰۰۸) سطح ویسفاتین در نمونه‌های چربی احشایی، خون و جفت نمونه را بررسی و مقادیر ویسفاتین را با گروه‌های غیرمعمول مقایسه کردند. آنها نشان دادند که ویسفاتین بافت چربی احشایی زنان باردار در مقایسه با زنان غیرباردار ۷ برابر بیشتر است. با این حال، سطوح سرمی ویسفاتین، منعکس‌کننده نتایج بافت چربی احشایی نبود و تنها در زنان باردار دو برابر شده بود. آنها مشاهده کردند mRNA و پروتئین ویسفاتین توسط جفت و به‌ویژه در اندوتلیوم مویرگ‌های پرزهای جفتی بیان می‌شود (۱۳). بنابراین، اگرچه شواهد کافی در خصوص منبع بیان ویسفاتین در بارداری موجود نیست،

[1] Pre-B cell colony-enhancing factor
[2] Nicotinamide phosphoribosyltransferase
[3] Gestational Diabetes Mellitus
[4] Small for gestational age

می‌توان نتیجه گرفت که هر دو بافت چربی احشایی و جفت در دوران بارداری، ویسفاتین تولید می‌کنند و افزایش سطح آن در خون مادر ممکن است به‌علت بالا بودن هر دو جزء باشد.

تفاوت توزیع چربی بدن به ناهنجاری‌های متابولیک مرتبط با اضافه وزن و چاقی کمک می‌کند؛ با این حال، این تفاوت‌ها در طول بارداری مورد بررسی قرار نگرفته‌اند. در بزرگسالان غیرباردار، توزیع چربی بدن، یکی از عوامل مهم در بروز اختلالات متابولیکی مرتبط با چاقی است (۱۸). رسوب بافت چربی در دو آناتومی مختلف: بافت چربی احشایی و بافت چربی زیرجلدی رخ می‌دهد. رسوب بافت چربی در دو آناتومی مختلف: بافت چربی احشایی و بافت چربی زیرجلدی رخ می‌دهد. فعالیت لیپولیتیک و ایمونولوژیک بافت چربی احشایی واقع در اطراف شکم (مزانتر و اومنتوم)، متفاوت از عملکرد بافت چربی زیرجلدی است (۱۹). در نتیجه، بافت چربی احشایی، نقش مهمی در پاسخ‌های متابولیکی و التهابی مرتبط با چاقی دارد (۲۰). افزایش چربی احشایی نسبت به بافت چربی زیرجلدی در بزرگسالان غیرباردار با افزایش خطر دیابت، دیس‌لیپیدمی و آترواسکلروز همراه است (۲۱). زنان با وزن بیش از حد یا چاق، دارای تجمع بیشتر از بافت چربی در همه بخش‌ها هستند. بارداری با افزایش پیشرونده بافت چربی احشایی همراه است (۲۲).

تفاوت‌های موجود در میزان افزایش بافت چربی احشایی در دوران بارداری ممکن است با میزان سازگاری‌های متابولیسم مختلف بارداری در مقایسه زنان لاغر با اضافه وزن و چاق نقش داشته باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی تغییرات سطح سرمی ویسفاتین در بارداری و ارتباط آن با شاخص‌های آنتروپومتریک و میزان وزن‌گیری دوران بارداری در زنان دارای اضافه وزن یا چاق و مقایسه آن با زنان دارای وزن نرمال انجام شد.

روش‌کار

این مطالعه کوهورت در بازه زمانی آذر ماه سال ۱۳۹۴ تا شهریور سال ۱۳۹۵ بعد از تصویب در شورای پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس تهران و کسب مجوز از کمیته اخلاق پزشکی دانشکده علوم پزشکی (کد ثبت: IR.TMU.REC.1394.120) و ارائه معرفی‌نامه پژوهشی از دانشگاه به مراکز جامع سلامت پرجمعیت تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در نواحی شمال، شرق و شمیرانات تهران انجام شد. در ابتدا ضمن ارائه توضیحاتی در مورد اهداف پژوهش به مادران و تعهد جهت محرمانه ماندن اسرار و مسائل مادر و نوزاد، رضایت‌نامه آگاهانه اخذ گردید. حجم نمونه با استفاده از فرمول مقایسه میانگین و با در نظر گرفتن α=۰/۰۵ و β=۰/۲، با احتساب ۱۰٪ ریزش نمونه، ۲۸ نفر در هر گروه برآورده شد؛ بدین‌ترتیب ۵۶ زن باردار ۴۰-۱۸ ساله در سه ماهه اول بارداری که برای مراقبت‌های دوران بارداری به مراکز جامع سلامت مراجعه کرده بودند، به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سن ۴۰-۱۸ سال، حاملگی تک‌قلو، عدم وجود بیماری‌های سیستمیک مانند لوپوس، دیابت شیرین و ...، نبود هرگونه عارضه بارداری (دیابت، پره‌اکلامپسی و ...)، عدم وجود مشکلات روانی، عدم مصرف دخانیات و الکل، قرار داشتن در سه ماهه اول بارداری، ایرانی بودن، عدم مصرف هرگونه دارویی غیر از مکمل‌های بارداری، عدم استرس‌های غیرمعمول بارداری مانند از دست دادن عزیزان، تصادف و ... بود. روش گردآوری داده‌ها شامل: مشاهده، معاینه (وزن، قد، شاخص توده بدنی و میزان وزن‌گیری و سایر معیارهای فرم مراقبت پره‌ناتال نظیر فشارخون، صدای قلب جنین، ارتفاع رحم و علائم خطر)، مصاحبه بیمار با استفاده از پرسشنامه در سه بخش اطلاعات فردی، تاریخچه مامایی و طبی مادری و متغیرهای جنینی، نتایج آزمایشگاهی و در نهایت ثبت آن در چک‌لیست بود.

فرم ثبت اطلاعات با توجه به اهداف مطالعه و با استفاده از کتب، مقالات و منابع معتبر علم تهیه شد. روایی فرم‌ها به‌روش روایی محتوا تأیید شد. از روش ارزیابی همزمان در افراد مشابه نمونه‌های پژوهش به تعداد ۷ نفر و بعد از ثبت بررسی‌های بالینی یک نفر از همکاران کارشناس ماما، پایایی فرم با ضریب همبستگی بالای ۸۵٪ مورد تأیید قرار گرفت. در اولین ویزیت بارداری، بر اساس فرم پرسش‌نامه مشخصات فردی، شرح حال بارداری و تاریخچه طبی مادر با مصاحبه مستقیم از ایشان گرفته

شد. تغییرات وزن و سلامت مادر و جنین در دوران بارداری طبق برنامه معمول مراقبت‌های دوران بارداری کنترل شد. در هر بار ویزیت پره‌ناتال افراد از نظر وزن، قد، شاخص توده بدنی، نحوه وزن‌گیری و سایر معیارهای فرم مراقبت پره‌ناتال نظیر فشارخون، صدای قلب جنین و غیره جهت تأیید سلامت مادر بررسی می‌شدند. در پایان هر ویزیت پره‌ناتال، نوبت ویزیت بعدی مادران بر اساس سن حاملگی ایشان به وی یادآوری می‌شد و در صورت لزوم نیز جهت برقراری ارتباط عاطفی بیشتر به‌منظور همکاری مادران در طول مطالعه، پیگیری‌های تلفنی صورت می‌پذیرفت.

سن حاملگی با استفاده از اولین روز آخرین قاعدگی محاسبه و در صورت نامطمئن بودن این تاریخ، از اولین سونوگرافی انجام شده در سه ماهه اول بارداری استفاده شد. جهت سنجش وزن، فشارخون و ضربان قلب جنین مادران از ترازوی دیجیتال، فشارسنج دیجیتال و سونیکیت واحد توسط شخص واحد استفاده شد. در انتهای ویزیت، آموزش‌های تغذیه‌ای مناسب دوران بارداری به مادر داده می‌شد.

نمونه خون وریدی غیرناشتای مادران در هفته‌های ۱۲-۶ و ۲۰-۱۵ بارداری بین ساعات ۱۱-۹ صبح توسط پژوهشگران اخذ گردید و در لوله‌های حاوی ماده ضد انعقاد، EDTA (اتیلن دیامان تترا استیک اسید) ریخته شد و نمونه‌ها ظرف ۲۴ ساعت (نگهداری در دمای ۸-۲ سانتی‌گراد) به آزمایشگاه غدد و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی تهران ارسال شدند. برای جداسازی پلاسما، نمونه‌ها با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه (rpm) به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ و پلاسمای حاصل در دمای کمتر از ۲۰- سانتی‌گراد تا زمان آنالیز فریز شدند. در نهایت مادران حاضر در مطالعه از نظر شاخص توده بدنی قبل از بارداری به دو گروه A و B، به‌ترتیب شامل شاخص توده بدنی طبیعی (۲۵-۱۸/۵ کیلوگرم بر متر مربع) (۱۸ نفر) و شاخص توده بدنی بالاتر از طبیعی (بیشتر یا مساوی ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع) (۲۷ نفر) تقسیم‌بندی و همگن شدند. شاخص توده بدنی بر اساس وزن قبل از بارداری و طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت محاسبه شد. منظور از شاخص توده بدنی نرمال و شاخص توده بدنی بالاتر از طبیعی (اضافه وزن، چاقی) به‌ترتیب شاخص توده بدنی ۲۵-۱۸/۵ کیلوگرم بر متر مربع و بیشتر یا مساوی ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع بود. همگنی این دو گروه از لحاظ متغیرهای زمینه‌ای و فردی شامل: سن، تحصیلات مادران باردار و همسرانشان، شغل مادران باردار و همسرانشان، تعداد خانوار، وضعیت باروری (تعداد بارداری، زایمان، سقط و تولدهای زنده و مرده) و میزان درآمد با آزمون‌های آماری مورد تأیید قرار گرفت. سپس سطح سرمی ناشتای ویسفاتین با روش الایزا (ELISA) و با استفاده از کیت Human Visfatin, ELISA، ZellBio GmbH, Ulm ساخت کشور آلمان با شماره کاتالوگ ZB-3408-H9648 با حساسیت ۰/۲۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون‌گروهی کمتر از ۱۰٪ و بین گروهی کمتر از ۱۲٪ مورد بررسی و سنجش قرار گرفت. در نهایت سطح ویسفاتین مورد نظر با داده‌های حاصل از اندازه‌گیری وضعیت آنتروپومتریک مادر مورد مقیاس قرار گرفت. نرمالیتی توزیع متغیرها در هر گروه (A و B) توسط آزمون آماری کولموگروف- اسمیرنوف بررسی شد که در صورت نرمال بودن توزیع، در رابطه با متغیرهای کمی از آزمون آماری تی مستقل، تی‌تست و تی‌زوجی و در مورد داده‌های کیفی از آزمون کای دو نمونه‌ای و در صورت توزیع غیرنرمال از آزمون آماری من‌ویتنی و آزمون رتبه علامت‌دار ویلکاکسون استفاده شد. ارتباط بین متغیرهای مطالعه حاضر و میزان همبستگی بین آنها در هر گروه به‌طور جداگانه، با آزمون‌های آماری تی مستقل، پیرسون و رگرسیون و آزمون همبستگی رتبه‌ای اسپیرمن انجام گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه میانگین سنی مادران ۵/۵۱±۲۸/۰۲ سال با حداقل سن ۱۶ و حداکثر ۳۷ سال بود. ۲۶ نفر (۵۷/۸٪) از مادران دارای تحصیلات دیپلم و بالاتر بودند، در حالی که ۲۲ نفر (۴۸/۹٪) از همسران واحدهای

پژوهش تحصیلات دیپلم و بالاتر داشتند. ۴۳ نفر (۹۵/۶٪) از مادران خانه‌دار بودند که این میزان شامل ۱۸ نفر (۱۰۰٪) از مادران گروه A و ۲۵ نفر (۹۲/۶٪) از مادران گروه B بود. بیشتر همسران مادران مطالعه (۸۰/۵٪) دارای شغل آزاد بودند (۸۸/۹٪ در گروه A و ۸۱/۵٪ در گروه B). درآمد ماهیانه واحدهای پژوهش به این‌صورت بود که ۴ نفر (۸/۹٪) در کلاس ضعیف، ۳۳ نفر (۷۳/۳٪) در کلاس متوسط و ۸ نفر (۱۷/۸٪) در کلاس مطلوب اقتصادی قرار داشتند. ۱۶ نفر (۳۵/۶٪) از واحدهای پژوهش پرایمی گراوید و ۲۹ نفر (۶۴/۴٪) آنها مولتی گراوید بودند و ۸ نفر (۱۷/۸٪) از مادران نیز سابقه سقط داشتند.

۱۷ نفر (۳۷/۸٪) از مادران تهوع و استفراغ شدید و ۲۷ نفر (۶۰٪) تهوع کمی را گزارش کردند. آخرین روش پیشگیری از بارداری ۱۷ نفر (۳۸/۶٪) از مادران روش منقطع، ۸ نفر (۱۸/۲٪) روش‌های سدی مانند کاندوم، ۶ نفر (۱۳/۶٪) IUD و ۴ نفر (۹/۱٪) روش‌های هورمونی بود.

میانگین سطح سرمی ویسفاتین غیر ناشتای سه ماهه اول در مادران مورد مطالعه ۶۸/۰۱±۵۹/۴۰ (۲۳۴-۴/۹) نانوگرم بر میلی‌لیتر و در نوبت دوم ۷۵/۵۵±۷۶/۹۸ (۲۴۸-۴/۶) نانوگرم بر میلی‌لیتر گزارش شد که بر اساس نتایج آزمون من‌ویتنی، دو گروه از نظر میانگین سطح سرمی ویسفاتین سه ماهه اول تفاوت معناداری نداشتند (p=۰/۱۴)، اما میانگین سطح سرمی ویسفاتین سه ماهه دوم بارداری گروه B نسبت به گروه A به‌طور معناداری بیشتر بود (p=۰/۰۴) (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح ویسفاتین پلاسمایی (نانوگرم بر میلی‌لیتر) و میزان وزن‌گیری دوران بارداری دو گروه مطالعه

گروه	گروه A (n=۱۸)	گروه B (n=۲۷)	سطح معنی‌داری
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
ویسفاتین سه ماهه اول	۵۲/۱۶±۷۴/۲۲	۵۷/۰۳±۷۱/۹۵	p=۰/۱۴
ویسفاتین سه ماهه دوم	۶۴/۲۲±۶۴/۵۴	۹۰/۲۷±۷۶/۲۶	p=۰/۰۴
وزن‌گیری سه ماهه اول	۱/۰۵±۱/۰۸	۱/۷۰±۲/۰۱	p=۰/۱۰
وزن‌گیری سه ماهه دوم	۵/۵۸±۲/۳۷	۳/۸۵±۲/۶۷	p=۰/۰۳
وزن‌گیری سه ماهه سوم	۶/۱۳±۳/۷۵	۴/۵۹±۲/۲۴	p=۰/۲۰
وزن‌گیری کل بارداری	۱۲/۷۷±۴/۵۷	۱۰/۲۰±۴/۴۲	p=۰/۰۷

* آزمون من‌ویتنی

بر اساس نتایج آزمون رتبه علامت‌دار ویلکاکسون، افزایش صعودی معناداری در میانگین سطح سرمی ویسفاتین با افزایش سن بارداری از سه ماهه اول به سه ماهه دوم بارداری در هر دو گروه مطالعه مشاهده شد (p=۰/۰۰۵ و p=۰/۰۰۱ به‌ترتیب در گروه A و B). بر اساس نتایج آزمون همبستگی رتبه‌ای اسپیرمن، سطح سرمی ویسفاتین در سه ماهه اول با سطح سرمی ویسفاتین در سه ماهه دوم بارداری در هر دو گروه همبستگی مثبت و معنی‌دار داشت (p=۰/۰۰۱ در هر دو گروه، r=۰/۷۴ و r=۰/۸۷ به‌ترتیب در گروه A و B). به ازای هر واحد افزایش سطح سرمی ویسفاتین در سه ماهه اول بارداری؛ سطح سرمی ویسفاتین سه ماهه دوم بارداری در کل گروه مورد مطالعه ۱۵/۱۳ واحد، در گروه با شاخص توده بدنی نرمال ۱۸/۳۴ و در گروه با شاخص توده بدنی غیرنرمال، ۱۳/۸ واحد افزایش پیدا کرده بود. کمترین غلظت ویسفاتین پلاسمایی سنجش شده در سه ماهه دوم ۴/۶ نانوگرم در میلی‌لیتر و بیشترین غلظت سرمی آن در سه ماهه دوم به میزان ۲۴۸/۶ نانوگرم در میلی‌لیتر در گروه B گزارش شد.

میزان وزن‌گیری سه ماهه دوم گروه A به‌طور معناداری بیشتر از گروه B بود (p=۰/۰۳)، اما ویسفاتین ارتباط معناداری با میزان وزن‌گیری دوران بارداری و شاخص‌های آنتروپومتریک در گروه B نداشت (p>۰/۰۵). ویسفاتین سه ماهه سوم بارداری ارتباط مثبت و معناداری با شاخص توده بدنی سه ماهه سوم بارداری در گروه A داشت (p>۰/۰۵) (جدول ۲).

جدول ۲- بررسی ارتباط میزان شاخص‌های آنتروپومتریک مادر در دوران بارداری با سطوح سرمی ویسفاتین (نانوگرم بر میلی-لیتر) با آزمون آماری اسپیرمن

	گروه A (n=۱۸)				گروه B (n=۲۷)			
	ویسفاتین سه ماهه اول		ویسفاتین سه ماهه دوم		ویسفاتین سه ماهه اول		ویسفاتین سه ماهه دوم	
وزن‌گیری سه ماهه اول	p=۰/۷۴	r=۰/۰۸	p=۰/۴۸	r=۰/۱۷	p=۰/۹۲	r=-۰/۰۱	p=۰/۹۲	r=۰/۰۱
وزن‌گیری سه ماهه دوم	p=۰/۸۳	r=۰/۰۵	p=۰/۹۰	r=-۰/۰۳	p=۰/۴۸	r=۰/۱۴	p=۰/۴۳	r=۰/۱۵
وزن‌گیری هنگام زایمان	p=۰/۱۲	r=۰/۳۷	p=۰/۱۱	r=۰/۳۸	p=۰/۷۳	r=۰/۰۷	p=۰/۹۹	r=۰/۰۰۲
وزن‌گیری کل بارداری	p=۰/۱۸	r=۰/۳۲	p=۰/۲۲	r=۰/۳۰	p=۰/۶۰	r=۰/۱۰	p=۰/۶۴	r=۰/۰۹
BMI سه ماهه اول	p=۰/۷۵	r=۰/۰۷	p=۰/۳۵	r=۰/۲۳	p=۰/۷۹	r=۰/۰۵	p=۰/۹۵	r=-۰/۰۱
BMI سه ماهه دوم	p=۰/۳۷	r=۰/۲۲	p=۰/۰۷	r=۰/۴۲	p=۰/۸۸	r=-۰/۰۲	p=۰/۹۸	r=۰/۰۰۴
BMI سه ماهه سوم	p=۰/۱۱	r=۰/۳۸	p=۰/۰۱	r=۰/۵۴	p=۰/۷۵	r=۰/۰۶	p=۰/۶۹	r=۰/۰۷

بحث

در مطالعه حاضر در هر دو گروه مورد مطالعه میانگین ویسفاتین پلاسمایی از سه ماهه اول به دوم بارداری به‌طور معناداری افزایش داشت که این افزایش در گروه زنان باردار با اضافه وزن یا چاق بیشتر از گروه با وزن نرمال بود. در حال حاضر مطالعات محدودی در رابطه با بررسی تغییرات ترشح ویسفاتین در بارداری موجود است. در مطالعه مقطعی مازاکی توی و همکاران (۲۰۰۹) که بر روی زنان باردار با وزن نرمال انجام شد، میانگین ویسفاتین پلاسمای مادر در هفته ۲۶-۱۹ بارداری بالاتر از سطح آن در هفته ۱۴-۱۱ بود. در زنان باردار با شاخص توده بدنی بالا، بین سطوح ویسفاتین در بازه‌های زمانی مختلف بارداری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (۲۳). در مطالعه فوق افزایش صعودی ویسفاتین فقط در گروه شاخص توده بدنی نرمال رخ داده بود، در حالی که در مطالعه حاضر هر دو گروه از این الگو پیروی می‌کردند. توزیع مجدد بافت چربی مادر در طول بارداری رخ می‌دهد. بافت چربی، بافت متابولیک فعالی است که با تولید آدیپوکین‌ها که اثرات اندوکرین و پاراکرین دارند، در فرآیند مقاومت به انسولین و هموستاز انرژی دخیل می‌باشد. در واقع شواهد، دال بر نقش محوری بافت چربی از طریق هورمون‌هایی نظیر آدیپوکین‌ها نظیر ویسفاتین و لپتین در تنظیم تعادل انرژی همچنین در متابولیسم و التهاب در زنان باردار و غیرباردار است (۲۴). ویسفاتین، آدیپوکین جدید است که ممکن است عمل انسولین را تقلید کند. ویسفاتین در بافت چربی احشایی انسان بیان می‌شود و سطح آن با توسعه چاقی افزایش می‌یابد. احتمالاً آزادسازی آن توسط گلوکز و انسولین تنظیم می‌شود و با زوال تدریجی سلول بتا، مقاومت به انسولین و افزایش وزن مادر سطح آن افزایش می‌یابد (۲۵، ۲۶). با توجه به اثر دیابتوژنیک ویسفاتین، به‌طور وسوسه‌کننده‌ای می‌توان استدلال کرد که میانگین سطح سرمی ویسفاتین در دوران بارداری هماهنگ با افزایش وزن مادر و مقاومت به انسولین افزایش پیدا کرده است. در مطالعه حاضر سطح ویسفاتین سرم سه ماهه دوم گروه B به‌طور معناداری بیشتر از A بود، اما ویسفاتین سرم سه ماهه اول بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت. میزان وزن‌گیری سه ماهه دوم گروه A به‌طور معناداری بیشتر از گروه B بود، اما ویسفاتین ارتباط معناداری با میزان وزن‌گیری دوران بارداری و شاخص‌های آنتروپومتریک در هر دو گروه نداشت. بسیاری از مطالعات مشاهده شده در جمعیت غیرباردار، با بیشترین تأیید می‌پذیرفتند که سطح پلاسما و بیان mRNA ویسفاتین در چربی احشایی به‌طور معناداری افزایش می‌یابد و یا با چاقی ارتباط مثبت و معنادار دارد (۱۰، ۲۹-۲۷). اگرچه شواهد به‌طور قابل توجهی نشان می‌دهد که سطح ویسفاتین در چاقی افزایش می‌یابد، اما کاهش یا عدم تغییر سطح سرمی آن در برخی مطالعات گزارش شده است (۳۰، ۳۱). در مطالعه لیجان و همکاران (۲۰۱۷) که به‌منظور بررسی ارتباط بین افزایش وزن در اواخر بارداری و سطح ویسفاتین در بیماران مبتلا به دیابتی بارداری (GDM) غیرچاق (شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵ کیلوگرم در مترمربع) انجام شد، طبق سرعت رشد توده بدن از هفته هشتم بارداری تا زایمان، افراد به دو گروه تقسیم شدند: گروه افزایش وزن بیش از حد (n=۷۷) و گروه افزایش وزن مناسب (n=۱۲۳).

سطح ویسفاتین در گروه افزایش وزن بیش از کسانی بود که افزایش وزن مناسب داشتند (۳۲) که نتایج آن با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشت. بارداری با افزایش پیشرونده بافت چربی احشایی همراه است (۲۲). تفاوت‌های موجود در میزان افزایش بافت چربی احشایی در دوران بارداری ممکن است با میزان سازگاری‌های متابولیسم مختلف بارداری در مقایسه زنان لاغر با اضافه وزن و چاق نقش داشته باشد. اخیراً نشان داده شده است که زنان باردار با وزن بیش از حد یا چاق در مقایسه با زنان با وزن نرمال، افزایش مشابهی در سطوح کلسترول لپتین، کلسترول و LDL در دوران بارداری ندارند (۳۳). در بزرگسالان غیرباردار، افزایش بافت چربی احشایی با افزایش لیپولیز و افزایش اسیدچرب آزاد از طریق سیستم پورت همراه است (۱۸). قرار گرفتن بافت‌های کبدی و غیرکبدی در معرض اسیدهای چرب آزاد ممکن است منجر به پاسخ انسولین غیرطبیعی منجر شونده به مقاومت به انسولین و هیپرتری گلیسیرید شود (۳۴). این تغییرات از جمله: کاهش حساسیت به انسولین، افزایش تری‌گلیسیرید، افزایش چربی‌ها و افزایش لپتین که معمولاً در دوره‌های دوم و سوم بارداری رخ می‌دهد، انعطاف‌پذیری متابولیسم مادران را افزایش می‌دهد (۳۵، ۳۴). بنابراین، افزایش بافت چربی احشایی با پیشرفت بارداری، احتمالاً یکی از ویژگی‌های متابولیکی طبیعی بارداری است. در مطالعه استراگن و همکاران (۲۰۱۳) میزان افزایش وزن مادران باردار دارای اضافه وزن یا چاق (شاخص توده بدنی بیش از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع) در مقایسه با همتایان غیر اضافه وزن (شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع) به‌طور معنی‌داری کمتر بود. در مطالعه مذکور بافت چربی احشایی در طول بارداری در هر دو گروه افزایش یافته بود، اما میزان افزایش وزن در زنان با وزن طبیعی در مقایسه با زنان دارای اضافه وزن یا چاق به‌طور قابل توجهی بیشتر بود (۳۶) که نتایج آن با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه ماستاراکاس و همکاران (۲۰۰۷) که بر روی ۸۰ زن غیرچاق سفیدپوست غیردیابتی باردار انجام شد؛ ویسفاتین، وزن مادر، درصد چربی بدن، دور باسن و شاخص‌های ترشح سلول‌های بتا، روند افزایش معناداری در طول بارداری داشت و شاخص HOMA-R و ISI (شاخص حساسیت به انسولین) در سه ماهه سوم به ترتیب افزایش و کاهش یافته بود. ویسفاتین با وزن و محیط باسن مادر ارتباط معناداری نداشت. مقدار متوسط ویسفاتین از سه ماهه اول به سه ماهه دوم بارداری افزایش صعودی معناداری داشت که تأیید کننده نتایج مطالعه حاضر می‌باشد (۳۷). ویسفاتین در تمام سطوح غشای جنینی، جفت، میومتر و سلول‌های اپی‌تلیال آمنیونی بیان می‌شود (۱۴-۱۲، ۳۸). هر دو غلظت ویسفاتین پلاسما مادر و مایع آمنیون با پیشرفت سن بارداری و رشد بافت‌های جنینی، جفتی و آمنیون افزایش پیدا می‌کند (۳۷، ۳۹، ۴۰). بر اساس مطالعات و نتایج مطالعه حاضر، با توجه به اینکه میزان افزایش وزن مادران در سه ماهه دوم بارداری به‌طور معنی‌داری در زنان با شاخص توده بدنی نرمال (شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع) در مقایسه با همتایان دارای اضافه وزن یا چاق (شاخص توده بدنی بیش از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع) بیشتر بوده است و همچنین ارتباط مثبت و معنادار ویسفاتین سه ماهه دوم با شاخص توده بدنی سه ماهه سوم بارداری در زنان با شاخص توده بدنی نرمال، به‌طور خلاصه می‌توان نتیجه گرفت، الگوی افزایشی در غلظت ویسفاتین پلاسمای مادر با پیشرفت بارداری در زنان باردار در گروه A ممکن است تابعی از تغییرات افزایشی در بافت چربی احشایی باشد که در افزایش انعطاف‌پذیری متابولیسم مادران در بارداری و کاهش بروز بیماری‌های متابولیک نقش داشته باشد. از عمده محدودیت‌ها و نقاط ضعف این مطالعه می‌توان به ریزش نمونه‌ها و عدم همکاری مادران در طول مطالعه و مراجعه محدود مادران در هفته‌های ۱۰-۶ بارداری جهت تشکیل پرونده اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

علی‌رغم مشاهده افزایش سطح ویسفاتین از سه ماهه اول به دوم، سطح سرمی ویسفاتین تام غیرناشتا با وزن‌گیری دوران بارداری و سایر شاخص‌های آنتروپومتریک گروه B ارتباط معناداری نداشت، در حالی که ارتباط مثبت و معناداری بین ویسفاتین سه ماهه دوم با شاخص توده

بدنی سه ماهه سوم بارداری در زنان با شاخص توده بدنی نرمال مشاهده شد که احتمالاً منتج از افزایش بافت چربی احشایی ناشی از افزایش وزن است. میزان وزن-گیری سه ماهه دوم گروه A به‌طور معناداری بیشتر از گروه B بود. در مطالعه حاضر سطح ویسفاتین سرم سه ماهه دوم گروه B به‌طور معناداری بیشتر از A بود، اما ویسفاتین سرم سه ماهه اول بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت. پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی با بررسی ارتباط سطح ویسفاتین با میزان بافت چربی احشایی و زیرجلدی زنان باردار و همچنین بررسی میزان بیان آن در بافت‌های جفتی و جنینی از نتایج واقعی‌تری برخوردار شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاری معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و وزارت بهداشت کشور؛ پرسنل محترم آزمایشگاه پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی؛ پرسنل محترم درمانگاه پره‌ناتال بیمارستان مهدیه، پرسنل محترم مراکز بهداشتی درمانی شمال، شرق، شمیرانات تهران و الطاف ماماهای مراکز بهداشت و تمامی مادران عزیزی که در این طرح به‌صورت داوطلبانه حضور یافتند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Mazidi Sharafabadi F, Haleh Sadrzadeh Y, Hoseiyni M, Najarzadeh A, Mirzaian S. Relationships between weight gain during pregnancy and weight change one year after delivery compared with pre-pregnancy weight in Yazdi women. Iran J Diabetes Metab 2013; 12(4):335-44. (Persian).
2. Stein TP, Scholl TO, Schluter MD, Schroeder CM. Plasma leptin influences gestational weight gain and postpartum weight retention. Am J Clin Nutr 1998; 68(6):1236-40.
3. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams obstetrics. New York: McGraw-Hill; 2010. P. 148.
4. Schubring C, Kiess W, Englaro P, Rascher W, Dotsch J, Hanitsch S, et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82(5):1480-3.
5. Kim KH, Kim YJ, Lee S, Oh SW, Lee K, Park Y, et al. Evaluation of plasma leptin levels & BMI as predictor of postpartum weight retention. Indian J Med Res 2008; 128(5):595-600.
6. de Assis S, Wang M, Goel S, Foxworth A, Helferich W, Hilakivi-Clarke L. Excessive weight gain during pregnancy increases carcinogen-induced mammary tumorigenesis in Sprague-Dawley and lean and obese Zucker rats. J Nutr 2006; 136(4):998-1004.
7. Khoshkam F, Taghian F, Jalali Dehkordi K. Effect of eight weeks of supplementation of omega-3 supplementation and TRX training on visfatin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2018; 21(9):58-70. (Persian).
8. Mashhad Taraqi AS, Tehranian N, Roudbaneh SP, Esmaeilzadeh MS, Kazemnejad A, Aghoozi MF, et al. Visfatin as a predictor for growth of fetus and infant. Turk J Obstet Gynecol 2018; 15(2):80-6.
9. Saber A, Tehranian N, Pourali RS, Esmailzade MS. Role of visfatin in fertility and reproduction: a review study. J Sabzevar Univ Med Sci 2019; 25(6):829-44. (Persian).
10. Berndt J, Klöting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. Diabetes 2005; 54(10):2911-6.
11. Porter B, Babbar S, Ye SQ, Maulik D. The role of nicotinamide phosphoribosyltransferase in pregnancy: a review. Am J Perinatol 2016; 33(14):1327-36.
12. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 2002; 187(4):1051-8.
13. Morgan SA, Bringolf JB, Seidel ER. Visfatin expression is elevated in normal human pregnancy. Peptides 2008; 29(8):1382-9.
14. Kendal CE, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF/visfatin) gene expression is modulated by NF-κB and AP-1 in human amniotic epithelial cells. Placenta 2007; 28(4):305-14.
15. Ma Y, Cheng Y, Wang J, Cheng H, Zhou S, Li X. The changes of visfatin in serum and its expression in fat and placental tissue in pregnant women with gestational diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2010; 90(1):60-5.
16. Luo JX, Liu XH, Zhang L, He GL. The expression of visfatin in placenta in women with gestational diabetes mellitus. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2011; 42(2):204-7.
17. Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Kim SK, et al. Maternal and neonatal circulating visfatin concentrations in patients with pre-eclampsia and a small-for-gestational age neonate. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23(10):1119-28.

18. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(11 Suppl 1):S57-63.
19. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obes Rev 2010; 11(1):11-8.
20. Diamant M, Lamb HJ, van de Ree MA, Endert EL, Groeneveld Y, Bots ML, et al. The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(3):1495-501.
21. Bluher M. The distinction of metabolically ‘healthy' from ‘unhealthy' obese individuals. Curr Opin Lipidol 2010; 21(1):38-43.
22. Kinoshita T, Itoh M. Longitudinal variance of fat mass deposition during pregnancy evaluated by ultrasonography: the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. Gynecol Obstet Invest 2006; 61(2):115-8.
23. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, et al. Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. J Perinat Med 2009; 37(3):206-17.
24. Mazaki-Tovi S, Kasher-Meron M, Hemi R, Haas J, Gat I, Lantsberg D, et al. Chemerin is present in human cord blood and is positively correlated with birthweight. Am J Obstet Gynecol 2012; 207(5):412.e1-10.
25. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. Diabetologia 2006; 49(8):1909-14.
26. López-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernàndez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration. Diabetes 2006; 55(10):2871-5.
27. Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R, Mohan V. Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. Metabolism 2007; 56(4):565-70.
28. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, Kocelak P, Semik-Grabarczyk E, Holecki M, et al. Serum concentration of visfatin in obese women. Metabolism 2007; 56(8):1131-4.
29. Kamińska A, Kopczyńska E, Bieliński M, Borkowska A, Junik R. visfatin concentrations in obese patients in relation to the presence of newly diagnosed glucose metabolism disorders. Endokrynol Pol 2015; 66(2):108-13.
30. Nowak J, Kulik-Kupka K, Kowalska J, Zieleń-Zynek I, Hudzik B, Żyła A, et al. Visfatin concentration and anthropometric/biochemical parameters in healthy individuals-preliminary study. In20th European Congress of Endocrinology, Barcelona, Spain; 2018. P. 347.
31. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(8):3165-70.
32. Lijun SU, Sun H, Hua S. Correlation between weight gain during late pregnancy and glycated Albumin, Visfatin level and neonatal body composition in gestational diabetes mellitus patients. J Pract Obstet Gynecol 2017; 33(3):194-7.
33. Misra VK, Trudeau S, Perni U. Maternal serum lipids during pregnancy and infant birth weight: the influence of prepregnancy BMI. Obesity (Silver Spring) 2011; 19(7):1476-81.
34. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. Obes Rev 2000; 1(1):47-56.
35. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2007; 50(4):938-48.
36. Straughen JK, Trudeau S, Misra VK. Changes in adipose tissue distribution during pregnancy in overweight and obese compared with normal weight women. Nutr Diabetes 2013; 3:e84.
37. Mastorakos G, Valsamakis G, Papatheodorou DC, Barlas I, Margeli A, Boutsiadis A, et al. The role of adipocytokines in insulin resistance in normal pregnancy: visfatin concentrations in early pregnancy predict insulin sensitivity. Clin Chem 2007; 53(8):1477-83.
38. Esplin MS, Fausett MB, Peltier MR, Hamblin S, Silver RM, Branch DW, et al. The use of cDNA microarray to identify differentially expressed labor-associated genes within the human myometrium during labor. Am J Obstet Gynecol 2005; 193(2):404-13.
39. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Gotsch F, Mittal P, et al. Visfatin/Pre-B cell colony-enhancing factor in amniotic fluid in normal pregnancy, spontaneous labor at term, preterm labor and prelabor rupture of membranes: an association with subclinical intrauterine infection in preterm parturition. J Perinat Med 2008; 36(6):485-96.
40. Tehranian N, Pahlavan F, Tork TF, Asadi E. The relationship between adipokines and cytokines with postpartum depression: a systematic review. J Urmia Nurs Midwifery Facul 2017; 15(3):230-43. (Persian).