

## رابطه وزن تولد با لپتین و آدیپونکتین

آبتین مرادی زیرکوهی<sup>۱</sup>، محسن خوش‌نیت نیکو<sup>۱</sup>، فرهاد زارع<sup>۱</sup>، ژیلا مقبولی<sup>۱</sup>، آرش حسین نژاد<sup>۱</sup>، علیرضا شفایی<sup>۱</sup>، باقر لاریجانی<sup>۱\*</sup>

### چکیده

**مقدمه:** لپتین و آدیپونکتین هورمون‌هایی هستند که به طور عمده از بافت چربی تولید می‌شوند و با وزن بدن ارتباط دارد. مطالعات انجام شده طی بارداری، نتایج متناقضی از نقش لپتین و آدیپونکتین در طی بارداری بر وزن تولد نوزاد گزارش کرده‌اند. هدف از این مطالعه ارزیابی سطوح سرمی لپتین و آدیپونکتین مادری و بندناف و ارتباط آن با وزن هنگام تولد نوزاد می‌باشد.

**روش‌ها:** این مطالعه به صورت مقطعی در ۸۶ زن باردار مراجعه کننده به بیمارستان های تابعه دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. نمونه خون از مادر در اتاق زایمان و بعد از تولد نوزاد از بند ناف گرفته شد. نمونه‌های مادر و بند ناف از نظر غلظت لپتین و آدیپونکتین آزمون شد. وزن هنگام تولد و قد نوزاد در اتاق زایمان اندازه گیری شد.

**یافته‌ها:** میانگین نمایه توده بدنی مادر  $23/8 \pm 4/8$  کیلوگرم بر متر مربع، وزن نوزادان  $3/13 \pm 0/46$  کیلوگرم و میانگین هفته بارداری  $38/15 \pm 2/6$  هفته بود. ارتباط معنی داری بین آدیپونکتین نوزاد با وزن نوزاد یافت نشد. لپتین نوزاد همبستگی مثبت معنی داری با وزن نوزاد نشان داد.

**نتیجه‌گیری:** تغییرات سطح لپتین نوزادی منعکس کننده تغییر بافت چربی در نوزاد است و می‌تواند بر روی وزن نوزاد موثر باشد.

**واژگان کلیدی:** لپتین، آدیپونکتین، وزن تولد

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

\* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، کدپستی ۱۴۱۱۴؛ تلفن: ۳-۸۸۰۲۶۹۰۲؛ نمابر: ۸۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

## مقدمه

آدیپونکتین، پروتئین پلاسمایی است که به تازگی کشف شده و در مقادیر بالایی در گردش خون موجود است [۳-۱]. این پروتئین به مقادیر فراوان توسط بافت چربی تولید می‌شود [۴] و دارای خواص ضدالتهابی و ضدآترومی می‌باشد [۵]. نشان داده شده است که میزان ترشح آدیپونکتین با سایر هورمون‌های مترشحه از بافت چربی از جمله لپتین نسبت عکس دارد [۶]. آدیپونکتین می‌تواند سبب افزایش حساسیت به انسولین شود بصورتی که مطالعات نشان دهنده همراهی سطوح پایین آدیپونکتین با مقادیر بالای انسولین ناشتا، گلوکز و تری‌گلیسرید و چاقی بوده است [۷]. حاملگی و رشد سریع جنین همواره همراه با تغییرات عمده متابولیک و تغییر توزیع چربی بدن می‌باشد که این تغییرات ممکن است سطوح آدیپونکتین را تحت تأثیر قرار دهد [۸].

لپتین یک پروتئین متشکل از ۱۶۷ اسیدآمینو است که توسط آدیپوسیت‌ها ترشح گردیده و با اثر بر روی مراکز هیپوتالاموسی در تنظیم میزان انرژی مصرفی و توده چربی بدن دخالت دارد [۹]. ارتباط مستقیم این پروتئین با توده چربی، درصد چربی بدن و نمایه توده بدنی (BMI) در افراد بالغ نشان داده شده است [۱۰]. میزان لپتین بند ناف از هفته سی و چهارم حاملگی بشدت افزایش یافته [۱۱] و ارتباط معنی‌دار قوی بین میزان لپتین بند ناف و شاخص وزنی نوزاد ذکر گردیده است [۱۲، ۱۳] همچنین مشاهده گردیده که میزان لپتین در نوزادان مذکر و مونث متفاوت بوده و میزان آن در نوزادان دختر بیشتر از نوزادان پسر است [۱۴].

هدف از این مطالعه بررسی میزان آدیپونکتین و لپتین بندناف و مادر و ارتباط آنها با هم و متغیرهای دیگری همچون جنسیت نوزاد، وزن، قد و شاخص وزنی هنگام تولد می‌باشد.

## روش‌ها

این مطالعه از نوع مقطعی است که در فاصله زمانی پاییز ۱۳۸۴ انجام شده است. محل نمونه‌گیری اتاق زایمان

بیمارستان‌ها و درمانگاه‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی تهران بوده است. ابتدا از کلیه داوطلبان رضایت‌نامه کتبی اخذ شد و سپس با رعایت شرایط استریل، به میزان ۵<sup>cc</sup> خون مادر و ۵<sup>cc</sup> خون بندناف توسط تکنسین اتاق زایمان نمونه‌گیری شد. نوزادان با توجه به معیارهای ذیل انتخاب شدند: ۱- سن حاملگی بین ۳۵-۴۲ هفته، ۲- وزن متناسب برای سن حاملگی، ۳- نداشتن ناهنجاری‌های مادرزادی، ۴- حاملگی تک قلو و ۵- فقدان بیماری‌هایی از قبیل پرفشاری خون، دیابت، اختلالات تیروئید و بیماری‌های کلیوی در مادر.

همچنین از تمام شرکت‌کنندگان در طرح پرسشنامه حاوی مشخصات عمومی شامل علایم و سوابق بقیه بیماری‌ها و بارداری قبلی اخذ گردید. معاینات بالینی شامل قد، وزن، فشار خون مادر و همچنین مشخصات دموگرافیک شامل قد و وزن نوزاد ثبت گردید. نمونه‌ها در دمای ۸۰<sup>o</sup>C- نگهداری شدند و سپس میزان غلظت هورمون‌های لپتین و آدیپونکتین به روش ELIZA انجام گردید. کلیه اطلاعات بدست آمده وارد نرم‌افزار بانک اطلاعاتی SPSS شد و آنالیز آماری انجام گردید.

## یافته‌ها

تمام نوزادان سالم بودند و پس از تولد به مراقبت پزشکی تخصصی نیاز نداشتند. میانگین هفته بارداری نوزادان ۳۸/۱۵ ± می‌باشد. میانگین وزن نوزادان ۳/۱۳ ± ۰/۴۶ و دامنه آن kg (۱/۵) - ۴/۰۰ - ۲/۵۰ بود (جدول ۱). نمایه توده بدنی مادران ۲۳/۸ ± ۴/۸، دور سر نوزاد سانتی متر ۱/۶ ± و ۳۴/۵ و سایر یافته‌های دموگرافیک و بیوشیمیایی مادر و نوزاد در جدول ۱ خلاصه شده است.

بین دو گروه نوزادان دختر و پسر هیچ اختلاف معنی‌داری از نظر وزن، قد، میزان لپتین نوزاد و مادر، شاخص وزنی و آدیپونکتین مادر و نوزاد یافت نشد. لپتین نوزاد با وزن مادر ( $P < ۰/۰۴$  و  $r = ۰/۲۲۷$ ) بطور معنی‌داری ارتباط مستقیم داشت (جدول ۲).

ارتباط معنی‌دار بین لپتین مادر با وزن مادر ( $P < ۰/۰۰۱$ ) و  $r = ۰/۵۳$  و لپتین نوزاد با وزن نوزاد ( $P < ۰/۰۰۳$ ) و  $r = ۰/۲۳۲$  مشاهده گردید. لپتین مادر با لپتین نوزاد نیز ارتباطی

نشان نداد. در این مطالعه رابطه بین آدیپونکتین نوزاد با لپتین نوزاد، وزن نوزاد و آدیپونکتین مادر مورد بررسی قرار گرفت که هیچ رابطه آماری معنی داری بدست نیامد.

بین آدیپونکتین مادر و لپتین مادر نیز ارتباطی مشاهده نگردید ( $r = -0.158$ ).

جدول ۱- میانگین یافته های دموگرافیک و پارامترهای بیوشیمیایی مادر و نوزاد

|                       |                          |
|-----------------------|--------------------------|
| ۲۶/۲ ± ۵/۴            | سن مادر (سال)            |
| ۶۱/۴ ± ۱۲/۳           | وزن مادر (کیلوگرم)       |
| ۱۶۰/۶ ± ۵/۹           | قد مادر (سانتی متر)      |
| ۳۸/۱ ± ۲/۶            | سن نوزاد (هفته)          |
| ۳/۱۳ ± ۰/۴۶           | وزن نوزاد (کیلوگرم)      |
| ۴۹/۸ ± ۲/۷            | قد نوزاد (سانتی متر)     |
| ۵۳/۲۲ (۹۶/۰۰ - ۲/۷۰)  | لپتین مادر (ng/ml)       |
| ۸/۸۶ (۳۵/۲۰ - ۱/۰۶)   | آدیپونکتین مادر (ng/ml)  |
| ۱۵/۶۳ (۷۰/۰۰ - ۳/۰۰)  | لپتین نوزاد (ng/ml)      |
| ۲۸/۰۴ (۲۰۶/۰۰ - ۲/۶۰) | آدیپونکتین نوزاد (ng/ml) |

\* مقادیر ± نشانگر mean±SD است

جدول ۲ - همبستگی بین مقادیر سرمی آدیپونکتین و لپتین با شاخص های مادری و نوزادی

| آدیپونکتین   |              | لپتین        |              |              |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| مادر         | نوزاد        | مادر         | نوزاد        |              |
| $r = 0.083$  | $r = -0.172$ | $*r = 0.533$ | $*r = 0.227$ | وزن مادر     |
| $r = 0.085$  | $r = -0.102$ | $r = 0.219$  | $r = 0.093$  | هفته بارداری |
| $r = 0.145$  | $r = 0.081$  | $r = -0.145$ | $*r = 0.232$ | وزن نوزاد    |
| $r = -0.083$ | $r = 0.008$  | $r = 0.006$  | $r = 0.090$  | قد نوزاد     |

\* همبستگی معنی دار وجود دارد  $P < 0.05$

## بحث

مطابقت دارد [۱۵]. بررسی های انجام شده نشان می دهد که غلظت سرمی لپتین مادری ارتباط معنی داری با وزن تولد ندارد [۱۵، ۱۶، ۱۸، ۲۰] در حالی که بین غلظت سرمی لپتین نوزاد و وزن تولد به طور مستقل از سطح مادری ارتباط معنی داری وجود دارد [۲۰-۲۵، ۱۸-۲۰] که با مطالعه ما همخوانی دارند. از آنجایی که منبع اصلی ساخت لپتین در جنین همانند فرد بالغ توده چربی است [۱۱]. می توان این گونه بیان کرد با افزایش وزن نوزاد و

در مطالعه حاضر غلظت سرمی لپتین مادری ارتباط معنی داری با وزن مادر و شاخص توده بدن داشت، که این نتایج با بسیاری از مطالعات همخوانی دارد [۱۹-۱۵]. در این مطالعه ارتباط معنی داری بین غلظت سرمی لپتین مادری و بندناف مشاهده نشد که مغایر با نتایج مطالعه Tamura و همکارانش است [۱۸] اما با مطالعه دیگری در این زمینه

در این مطالعه میانه آدیپونکتین بندناف بیشتر از میانه آدیپونکتین مادر بود که کوتانی و همکاران نیز میزان آدیپونکتین بندناف بالاتر از آدیپونکتین مادر ذکر کردند. در توجیه این یافته می‌توان گفت گلوکز مهم‌ترین منبع تغذیه‌ای جهت رشد و تولید انرژی در جنین بوده و میزان مصرف گلوکز در جنین بسیار بالاست [۲۹]. حساسیت به انسولین در مراحل نهایی حاملگی ایجاد می‌گردد بعلاوه مشاهده شده است که مقادیر بالای آدیپونکتین با افزایش حساسیت به انسولین ارتباط دارند [۲۹] و ممکن است آدیپونکتین محرک مصرف گلوکز باشد [۳۰]. بالطبع مقادیر بالای آدیپونکتین در جریان خون جنینی به این مهم اشاره می‌کند که آدیپونکتین جنینی در تنظیم هموستاز انرژی در مراحل نهایی حاملگی نقش دارد [۳۱].

بین آدیپونکتین مادری و وزن نوزاد نیز ارتباطی یافت نشد که سایر مطالعات انجام شده نیز موبداین موضوع هستند [۲۸،۳۱].

افزایش توده چربی بدن، میزان لپتین بندناف نیز افزایش می‌یابد [۲۶،۲۷،۱۴]. در مطالعه حاضر غلظت سرمی لپتین بند ناف با جنس نوزاد ارتباط معنی داری نداشت که با بسیاری از مطالعات همخوانی دارد [۲۳،۲۰،۱۸،۱۵-۲۱] اما در مطالعات دیگری سطح سرمی لپتین در نوزادان دختر بالاتر از نوزادان پسر بود [۱۹،۲۴]. توضیح روشنی برای این تناقض وجود ندارد اما ممکن است ناشی از اختلاف در روش اندازه‌گیری یا تعداد نمونه‌ها باشد.

در افراد بالغ آدیپونکتین نسبت عکس با چربی کل و وزن بدن دارد [۱]. در این مطالعه هیچ ارتباط معنی‌داری بین وزن نوزاد و میزان آدیپونکتین بندناف بدست نیامد، درحالی که در مطالعات انجام شده توسط کوتانی و همکارانش [۲۸] و پارودو و همکاران [۲۶] ارتباط مستقیمی بین آدیپونکتین بند ناف و وزن هنگام تولد ذکر گردیده است. با توجه به تعداد پایین مطالعات انجام شده در این زمینه، رسیدن به یک نتیجه کلی مستلزم انجام تحقیقات بیشتر با در نظر گرفتن کلیه متغیرها شامل نژاد، تغذیه و وضعیت سلامتی مادر می‌باشد.

## مآخذ

1. Scherer PE, Williams S, Fogliano M; Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1 q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746 – 9.
2. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 221: 286-9.
3. 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.
4. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP 30/adiponectin an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84-9.
5. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M, Matsubara K et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese Population. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 137-42.
6. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women, *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 173-80.
7. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb vasc Biol* 2000; 20: 1595-9.
8. Chan TF, Yuan SS, Chen HS, Guu CF, Wu LC, Yeh YT et al. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 165-9.
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
10. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaucianus 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.

11. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C, Oury JF, Czernichow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1243 – 6.
12. Ong KK, Ahmed MI, Sherriff A, Woods KA, Watts A, Golding J et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. ALSPAC study Team. Avon Longitudinal study of Pregnancy and childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1145 – 8.
13. Yang SW, Kim SY. The relationship of the levels of leptin, insulin-like growth factor-I and insulin in cord blood with birth size, ponderal index, and gender difference. *J Endocrinol Metab* 2000; 13: 289 – 96.
14. Pardo I.M., Geloneze B, Tambacia M. A, Pereira JL, Barros filho AA. Leptin as a marker of sexual dimorphism in newborn infants. *J Endocrinol (Rio J)* 2004; 80: 305 – 8.
15. Geary M, Pringle PJ, Persaud M, Wilshin J, Hindmarsh PC, Rodeck CH, and Brook CGD. Leptin concentrations in relationship to maternal serum and cord blood: anthropometry and fetal growth. *Brit J of Obstet and Gynaecology* 1999;106: 1054-1060.
16. Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA. Leptin in human reproduction: serum leptin levels in pregnant and lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1480-1483.
17. Highman TJ, Friedman JE, Huston LP, Wong WW, Catalano PM. Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1010-1015.
18. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, Cliver SP. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 389-395.
19. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, Drevon CA. Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period. *Pediatrics* 1998; 101: E12.
20. Schubring C, Kiess W, Englaro P et al. Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid and arterial and venous cord blood: relation to neonatal and placental weight. *J Clin End Metab* 1997; 82: 480-483.
21. Harigaya A, Nagashima K, Nako Y, Morikawa A. Relationship between concentration of serum leptin and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3281-3284.
22. Koistinen HA, Koivisto VA, Andersson S, Karonen SL, Kontula K, Oksanen L, Teramo KA. Leptin concentration in cord blood correlates with intrauterine growth. *J Clin Endocrinol Merab* 1997; 82: 3328-3330.
23. Mantzoros CS, Varvarigou A, Kaklamani VG, Beratis NG, Flier JS. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full term and preterm newborns. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2856-2861.
24. Matsuda J, Yokota I, Iida M et al. Serum leptin concentrations in cord blood: relationship to birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1642-1644.
25. Sivan E, Lin WM, Homko CI, Reece EA, Boden G. Leptin is present in human cord blood. *Diabetes* 1997; 46: 917-919.
26. Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA, Barros-filho AA. Hyperadiponectinemia in newborns: relationship with leptin levels and Birth weight. *Obes Res* 2004;12 : 521-4
27. Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, Di Carlo C, Mariano A, Di carlo A et al. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 535-43.
28. Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E, Kuroda Y. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those in adults and positively correlated with birth weight. *Clin Endocrinol (oxf)* 2004; 61: 418-23.
29. Leturgue A, Ferre P, Burnol AF, Kande J, Maulard P, Girard J. Glucose utilization rates and insulin sensitivity in vivo in tissues of virgin and pregnant rats. *Diabetes* 1986; 35: 172-7.
30. Yamauch T, Kamon J, waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7: 941-6.
31. Yamauchi T, kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, waki H, Uchida S et al. Adiponectin stimulates glucose utilization fatty acid oxidation by activating Amp-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-95.