نقش ویسفاتین در باروری و تولید مثل: یک مطالعهٔ مروری

اشرف صابر[1]، نجمه تهرانیان[2]*، شیوا پورعلی‌رودبنه[3]، متین السادات اسمعیل‌زاده[4]

۱. کارشناسی ارشد مامایی، گروه مامایی، دانشکدهٔ پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی بجنورد، بجنورد، ایران.
۲. نویسندهٔ مسئول؛ دکترای فیزیولوژی، کارشناس ارشد مامایی، استادیار، گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکدهٔ علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۳. کارشناسی ارشد مامایی، گروه مامایی، دانشکدهٔ پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.
۴. کارشناسی ارشد مامایی، گروه مامایی، دانشکدهٔ پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۰۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۱/۱۶

چکیده

مقدمه بافت چربی با سنتز و آزادسازی موادی به نام آدیپوکین‌ها با دیگر ارگان‌های مرکزی و محیط ارتباط برقرار می‌کند. ویسفاتین (PBEF /Nampt) یک آدیپوسیتوکین و پروتئین پلیوتروپی است که عملکرد آن نه تنها به‌عنوان آنزیم، بلکه به‌عنوان آدیپوسیتوکین، فاکتور رشد و سایتوکین است. در طول سال‌های گذشته، نقش‌های جدیدی برای ویسفاتین در زمینهٔ باروری و تولیدمثل پدیدار شده است. اهداف این بررسی خلاصه کردن دانش فعلی در این موضوع است.

روش کار در این مطالعه، ۱۱۸ مقاله خلاصه و کامل از طریق جستجوی الکترونیکی با وارد کردن کلیدواژه‌های مورد نظر در بانک‌های اطلاعاتی PubMed، Science Direct، Google Scholar، Google از بازهٔ زمانی ۱۹۹۳ تا ۲۰۱۶ به دست آمد که مورد نقد و بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها حاصل بررسی‌های متعدد از ارتباط قوی ویسفاتین با بیماری‌های مرتبط با مقاومت به انسولین نظیر دیابت تیپ ۲، دیابت بارداری، پره اکلامپسی، PCOD حمایت می‌کند. علاوه بر آن با انحراف رشد جنین از سیر طبیعی (محدودیت رشد جنین و ماکروزومی)، آغاز پروسهٔ لیبر به واسطهٔ تحریک پاسخ‌های التهابی، بلوغ جنسی (اسپرماتوژنز) در جنس مذکر، افزایش تعداد و کیفیت اووسیت در افراد مبتلا به PCOD تحت درمان ناباروری ارتباط دارد.

نتیجه‌گیری نتایج این مطالعه مروری سیستماتیک، مؤید نقش ویسفاتین در تولیدمثل و باروری است. تحقیقات بیشتری برای درک ارتباط ویسفاتین با اختلالات باروری و عوارض حاملگی، به‌منظور پیدا کردن درمان‌های پزشکی ممکن مورد نیاز است.

کلیدواژه‌ها:
باروری، تولید مثل، ویسفاتین.

مقدمه

بافت چربی به‌وسیلهٔ آدیپوکین‌های[1] مترشحهٔ خود نقش اساسی در باروری، بلوغ جسمی و جنسی دارد [۱]. آدیپوکین‌ها نقش مرکزی در کنترل متابولیسم انرژی دارند. آن‌ها سیگنال‌هایی در خصوص وضعیت متابولیسم یک

1. Adipokines

* نویسندهٔ مسئول: نجمه تهرانیان
نشانی:

تلفن: ۰۹۱۲۳۲۷۰۱۵۵ دورنگار:
رایانه: N_Tehranian@Yahoo.com Tehranian@Modares.ac.ir
شناسه ORCID: 0000-0002-2137-5333
شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0003-1887-9140

مجلهٔ علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دورهٔ ۲۵، شمارهٔ ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۷، ص ۸۲۹-۸۴۴
آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir
شاپای چاپی: ۷۴۸۷-۱۶۰۶

ارگانیسم، مانند جذب و مصرف انرژی و همچنین حساسیت به انسولین ارائه می‌دهند [۲]. در مقابل، در خصوص آدیپوکین جدید، ویسفاتین[1] اطلاعات اندکی موجود است. به نظر می‌رسد، پروتئینی چندمنظوره باشد که به‌عنوان هورمون، سیتوکین و آنزیم عمل می‌کند[۳] که ترشح آن در دوره‌ای از تمایز چربی افزایش می‌یابد و سنتز آن توسط عوامل مختلف از جمله : گلوکوکورتیکوئیدها، فاکتور نکروز تومور آلفا، اینترلوکین ۶[2] و هورمون فاکتور رشد[3] تنظیم می‌شود[۴]. ویسفاتین (PBEF[4] یا Nampt[5]) به عنوان محرک واکنش‌های التهابی و مقلد آثار انسولین غالباً از بافت چربی احشایی ترشح می‌شود [۱]. پروتئینی با حجم ۵۲ کیلو دالتون است که به‌عنوان دایمر فعال، هر مونومر آن در انسان از ۴۹۱ اسیدآمینه تشکیل شده است. دو محل فعال در رابطه با پروتئین دایمریک وجود دارد که نشان می‌دهد، دایمر برای فعالیت کاتالیزوری این آنزیم ضروری است. هر مونومر شامل ۱۹ رشتهٔ β و ۱۳ مارپیچ α است که به‌صورت دو حوزهٔ ساختاری، سازمان‌یافته است. در انسان ژن آن روی بازوی بلند کروموزوم ۷ بین 7q22.1 و 7q31.336 واقع شده است. ژن ویسفاتین به‌خوبی در طول تکامل حفظ شده است [۳]. محصول ژن ویسفاتین برای نخستین بار در سال ۱۹۹۴ در لنفوسیت‌های خون محیطی به‌عنوان فاکتور رشد برای لنفوسیت‌های B اولیه شناخته شد. بر این اساس، در سال ۱۹۹۴ عامل افزایش کلنی پیش سلول B (PBEF) نامیده شد [۵]. بعد از کشف فعالیت فسفوریبوزیل ترانسفراز نیکوتین آمید آن در سال ۲۰۰۲، به عنوان Nampt معرفی شد [۶]. پس از آن که در سال ۲۰۰۵ مشخص شد، عمدتاً توسط بافت چربی احشایی تولید می‌شود، به ویسفاتین تغییر نام یافت [۷]. ساخت این هورمون در سال ۲۰۰۸، در جفت [۸]، در سال ۲۰۰۲ در لایه‌های جنینی [۹]، در سال ۲۰۰۵ در میومتر [۱۰]، در سال ۱۹۹۴ در مغز استخوان، کبد، عضله، قلب، ریه، کلیه [۵]، در سال ۲۰۰۷ در ماکروفاژها [۱۱]، در ۲۰۰۴ در نوتروفیل همچنین ترشح آن در شیر پستان[۴] مشخص شد. اندازه‌گیری سطح ویسفاتین در سرم به‌وسیلهٔ الایزا انجام می‌شود. تفاوتی درسطح ویسفاتین بین مردان و زنان مشاهده نشده است. محدودهٔ نرمال۱۵/۸±۱۶/۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر بوده است [۳]. تقلید آثار انسولین به واسطهٔ اتصال به گیرندهٔ انسولین انجام می‌شود و سبب افزایش تحمل، مصرف گلوکز و چربی‌زایی می‌شود [۱]. افزایش بافت چربی احشایی سبب افزایش ویسفاتین و مقاومت به انسولین می‌شود. چربی احشایی، بافت چربی احاطه‌کنندهٔ ارگان‌های شکمی، تجمع آن نگران‌کننده‌تر از تجمع چربی زیر جلدی است. این نگرانی به دلیل ارتباط افزایش بافت چربی احشایی با سندرم متابولیک، ترشح افزایش یافته TNF-α[6] و دیگر آدیپوکین‌های پیش‌التهابی و کاهش ترشح آدیپوکین‌های آنتی‌دیابتیک و ضدالتهابی است [۱۲]. فسفوریبوزیل‌نیکوتین داخل سلولی (iNampt[7]) آنزیمی ضروری در مسیر بیوسنتز NAD و چارچوبی حیاتی برای تنظیم هموستاز گلوکز است. شکل خارج سلولی این پروتئین (eNampt[8]) به‌عنوان سایتوکاینی به نام PBEF یا هورمون مقلد انسولین عمل می‌کند که ویسفاتین نامیده می‌شود، اما ارتباط فیزیولوژیک آن مورد بحث است. eNampt دارای فعالیت قوی در بیوسنتز NAD است[۱۳]. NAD^+[9] کوآنزیمی حیاتی، برای واکنش‌های اکسیداسیون در تمام سلول‌های زندهٔ بسیار مهم است [۱۴، ۱۵]. NAD برای فعالیت سیرتوئین‌ها، داستیلاز هیستون وابسته به NAD، لازم است. سیرتوئین‌ها[10] طیف گسترده‌ای از فرایندهای سلولی از جمله متابولیسم سلولی، تغییرات بدخیمی، تمایز سلولی و پیری را تحت تأثیر قرار می‌دهند[۱۶]. بافت چربی ممکن است عملکرد سلول β پانکراس را از طریق ترشح eNampt و بیوسنتز خارج سلولی NMN[11] تنظیم کند. عملکرد NMN به‌عنوان متابولیت پلاسما ضروری است و می‌تواند عملکرد سلول β پانکراس را تنظیم کند. حفظ سطح بالای NMN در گردش خون توسط eNampt برای عملکرد طبیعی سلول β حیاتی است. بنابراین، سطح در گردش NMN که توسط eNampt پلاسما حفظ می‌شود، نقش مهمی در تنظیم عملکرد سلولβ در شرایط فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیک دارد [۱۳]. در طول سال‌های گذشته، نقش‌های جدیدی برای ویسفاتین در زمینهٔ باروری و تولیدمثل پدیدار شده است. اهدف این بررسی خلاصه کردن دانش فعلی در این موضوع است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مروری با هدف بررسی ارتباط ویسفاتین با باروری و تولیدمثل روی ۱۲۰ مطالعه در این زمینه صورت گرفت. مطالعات بررسی‌شده شامل ۱ کتاب، ۱ پایان‌نامه، ۱ خلاصه مقالهٔ کنگره و ۱۱۷ مقالهٔ مرتبط با ویسفاتین و نقش آن در زمینهٔ باروری و تولیدمثل با طرح‌های

1. Visfatin
2. Interleukin 6
3. Grow factor hormon
4. Pre-B cell colony-enhancing factor
5. Nicotinamide phosphoribosyltransferase
6. Tumor necrosis factor-alpha
7. Intercellular Nicotinamide phosphoribosy ltransferase
8. Extracellular Nicotinamide phosphoribosyl transferase
9. Nicotinamide adenine dinucleotide
10. Silent Information Regulators SIRT1 – SIRT7
11. Nicotinamide mononucleotide

مطالعاتی مختلف از جمله: کوهورت، کارآزمایی بالینی، مورد ـ شاهدی، مقطعی و مروری بودند. بانک‌های اطلاعاتی علمی و موتورهای جستجوی پژوهشگر شامل: Pubmed، Science Direct، Google Scholar بودند. جستجوی مقالات در پایگاه‌های اطلاعاتی با کلیدواژه‌های ویسفاتین، NAMPT، PBEF، NAD، دیابت تیپ ۱، دیابت بارداری، پره اکلامپسی، لیبر، زایمان، جنین، نوزاد، رشد، تولیدمثل، باروری، شیردهی، چاقی، HIV، ناباروری، IVF[1] (لقاح در آزمایشگاه)، تحریک تخمک‌گذاری، اسپرماتوژنز، استروئیدوژنز، التهاب، لوپوس، PCOS، تومورهای بدخیم، سرطان پستان، سرطان تخمدان، سرطان آندومتر، آندومتر، تخمدان، رحم، سلول‌های بتا پانکراس، انسولین، متابولیسم، پره‌ترم، سرطان پروستات، سرطان، جفت و معادل لاتین آن‌ها از بازهٔ زمانی ۱۹۹۳ تا سال ۲۰۱۶ انتخاب شدند.

یافته‌ها

ویسفاتین و HIV

miRNA[2] یک کلاس از RNAهای غیررمزگذار ۲۲ نوکلئوتیدی هستند که به عنوان تنظیم‌کننده‌های منفی بیان ژن، عمل می‌کنند. سطوح miRNA[3] انسان به‌طور چشمگیری در انواع مختلف سلول و در مراحل مختلف نمو، تغییر می‌کند که نشان می‌دهد miRNAها نقش مهمی در رشد سلول، تمایز و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول بازی می‌کنند[۱۷]. miR-34a، Nampt mRNA را مورد هدف قرار می‌دهد و باعث کاهش سطح NAD^+ و فعالیت SIRT1 می‌شود. این ارتباط ممکن است برای درمان چاقی و بیماری‌های وابسته به سن مناسب باشد [۱۸]. MiR-182، Nampt mRNA را مورد هدف قرار می‌دهد و در نتیجه سبب پیشگیری از ترجمه Nampt، کاهش سطح NAD^+ و مهار بیان SIRT1[4] می‌شود. فعال‌کنندهٔ رونویسی ترانس (TAT) در پروتئین ویروس HIV-1 برای رونویسی ویروس ضروری است و فعالیت آن توسط SIRT1 کنترل می‌شود. به عبارت دیگر، تنظیم کاهشی SIRT1توسط mir-182 در تنظیم فعال‌کنندهٔ رونویسی ترانس(TAT) و HIV-1 دخیل است. تنظیم کاهشی MiR-182 ممکن است استراتژی درمانی جدیدی در پیشگیری از تکثیر HIV-1[5] باشد[۱۷].

ویسفاتین و سرطان تخمدان، آندومتر و پستان

ویسفاتین، آنزیم اولیه و محدودکنندهٔ سرعت دخیل در بیوسنتز NAD^+ است که ماده‌ای محوری برای پروتئین است[۱۹] و برای رشد سلول، بقا، همانندسازی و بازسازی DNA و متابولیسم انرژی ضروری است [۱۹،۲۰]. تحقیقات در حال رشد روشن کرده‌اند که آن یک پروتئین پلیوتروپی است که عملکردش نه تنها به‌عنوان آنزیم، بلکه به عنوان آدیپوسیتوکین، فاکتور رشد و سیتوکین است. علاوه بر این، شواهد مطالعات مختلف نشان می‌دهد که NAMPT در تومورهای مختلف بدخیم در انسان از جمله آندومتر، پستان [۲۱،۲۲] و تخمدان [۲۳] افزایش می‌یابد و با مکانیزم‌های پیچیده مطرح شده در ایجاد سرطان، پیشرفت، تهاجم و متاستاز آن شامل: تنظیم متابولیسم انرژی و بی‌ثباتی ژنوم، افزایش تکثیر، رگ‌زایی و مقاومت در برابر مرگ سلولی در ارتباط است. کاهش NAMPT مانع رشد سلول‌های تومور در شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن و حساس کردن سلول‌ها به استرس اکسیداتیوها و عوامل مخرب DNA می‌شود. مهار NAMPT همچنین سبب تضعیف رشد تومور و القای آپوپتوز در نتیجهٔ کاهش NAD^+ می‌شود. روی‌هم‌رفته، تحقیقات انجام گرفته بر NAMPT نشان‌دهندهٔ هدف درمانی امیدوارکننده‌ای برای توسعهٔ داروهای جدید بالقوه سرطان است. FK866، مهارکنندهٔ مولکولی کوچک NAMPT است که مورد مطالعات گسترده بوده است. این مولکول، اتصال نیکوتین آمید را به NAMPT محدود می‌کند [۲۴]. APO866 و CHS-828 مهارکننده‌های شناخته‌شدهٔ Nampt، به‌منظور جلوگیری از سنتز داخل سلولی و خارج سلولی مسیر NAD^+ شناخته شده‌اند. در حال حاضر پژوهش‌های بالینی انجام گرفته نشان داده‌اند که هر دوی آن‌ها برای درمان تومورهای بدخیم و عوامل شیمی‌درمانی جدید ضد تومور، امیدوار کننده‌اند [۲۵].

ویسفاتین و تولید مثل

ویسفاتین در تخمدان و بیضه

برخی از داده‌ها نشان می‌دهد که ویسفاتین مانند دیگرآدیپوکین‌ها [۲۶] می‌تواند عملکردهای تولید مثلی را تنظیم کند. ویسفاتین در بیضه جوجه به‌ویژه در سلول‌های سرتولی[6]، لیدیگ[7] (از مهم‌ترین سلول‌های بیضه در انسان هستند) و سلول‌های ژرمینال[8] بیان می‌شود. اسپرماتوژنز و استروئیدوژنز در بیضه با احتمال زیاد به واکنش‌های وابسته به NAD بستگی دارد. نیکوتین آمید فسفوریبوزیل ترانسفراز

1. In Vitro Fertilization
2 microRNAs
3 microRNAs
4 Silent Information Regulators SIRT1 – SIRT7
5 human immunodeficiency virus type -1
6 Sertoli cells
7 Leydig cells
8 Germinal cells

(NAMPT)یک هورمون، سیتوکین و آنزیم محدودکنندهٔ سرعت، در تولید NAD است و در نتیجه عملکردهای سلولی وابسته به NAD را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بیان NAMPT در بیضهٔ جوجه‌های نر نابالغ عمدتاً در هستهٔ سلول‌های میویید، سلول‌های سرتولی و لیدیگ و در بیضهٔ جوجه‌های نر بالغ، درسیتوپلاسم سلول‌های لیدیگ، سلول‌های سرتولی، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتوسیت ثانویه و اسپرماتید مشاهده شده است. mRNA ژن NAMPT در بیضهٔ جوجهٔ بالغ در مقایسه با جوجه‌های نابالغ حدود چهار برابر بیشتر بوده است. سطح پلاسمایی NAMPT اندازه‌گیری شده توسط روش ELISA، حداقل ۲۸ برابر در جوجهٔ بالغ در مقایسه با جوجه‌های نر نابالغ بیشتر بوده است. روی‌هم‌رفته، بلوغ جنسی با تغییرات متعددی در بیان NAMPT در بیضه همراه است که نشان می‌دهد NAMPT با احتمال زیاد نقش مهمی در عملکرد بیضه مانند روند اسپرماتوژنز و استروئیدوژنز دارد[۲۷]. بیان ویسفاتین در سلول‌های تخمدان انسان شامل: تخمک، سلول‌های کومولوس،گرانولوزا و سلول‌های تکا گزارش شده است [۲۸]. در مطالعهٔ اخیر در جوندگان گزارش شده است که بیان ویسفاتین در تخمدان موش‌های مسن در مقایسه با جوان به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابد. ویسفاتین به‌طور چشمگیری میزان رشد جنین و بیان ویسفاتین و VEGF[1] در تخمدان موش‌های مسن را افزایش داده است. موش‌های مسن که به آن‌ها ویسفاتین تجویز شده است، به‌طور چشمگیری تعداد فرزندان بالاتری نسبت به گروه شاهد به دنیا آورده بودند. در نتیجه، تجویز ویسفاتین در طول تحریک تخمک‌گذاری، نقش مهمی در تنظیم کیفیت اووسیت بازی می‌کند و کیفیت اووسیت و باروری موش مادهٔ مسن را بهبود بخشد [۲۹] که نشان‌دهندهٔ نقش این آدیپوکین در عملکرد تخمدان است. شن و همکاران[۳۰]، همبستگی مثبت بین غلظت ویسفاتین مایع فولیکولی در زنان تحت تحریک کنترل شده تخمدان و تعداد اووسیت پیدا کردند. اخیراً نشان داده شده است که بیان ویسفاتین در سلول‌های گرانولوزا انسان در شرایط آزمایشگاهی با تجویز hCG[2] و پروستاگلاندین E2 افزایش یافته است[۳۰]. علاوه بر آن، ویسفاتین در فولیکول‌های تخمدان انسان در سلول‌های hGCs بیان می‌شود و استروئیدوژنز و تکثیر سلولی را با واسطهٔ افزایش IGF-1[3] افزایش می‌دهد. متفورمین بیان ویسفاتین را از طریق مسیر سیگنالینگ AMPK/SIRT1 تنظیم می‌کند[۲۸].[4]

ویسفاتین در رحم و آندومتر

ویسفاتین در رحم خوک بیان شده است [۳۱]. با این حال، اطلاعات اندکی دربارهٔ نقش بالقوه ویسفاتین در لانه گزینی جنین تا به امروز موجود است.

ویسفاتین و سندرم تخمدان پلی کیستیک

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS[5])، بیماری غدد درون‌ریز بسیار رایجی است که تا ۱۰ درصد از زنان را در سنین باروری درگیر می‌کند و با علائم عدم تخمک‌گذاری مزمن و افزایش آندروژن‌ها مشخص می‌شود و تظاهرات بالینی آن اغلب در دوران بلوغ شروع می‌شود. با مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲ و چاقی و دیس‌لیپیدمی مرتبط است. چاقی در حدود ۵۰ درصد از زنان مبتلا به PCOS رخ می‌دهد. مقاومت به انسولین در بیماران چاق و لاغر با PCOS یافت می‌شود، اماچاقی و PCOS به‌طور مستقل ممکن است انسولین را تحت تأثیر قرار دهند [۳۲]. مقاومت به انسولین (IR) در ۳۰ درصد از زنان لاغر و ۹۵ درصد از زنان چاق مبتلا به PCOS رخ می‌دهد. به‌طورکلی، در ۶۰-۸۰ درصد از زنان مبتلا به PCOS سطوح انسولین افزایش می‌یابد. انسولین تنظیم‌کنندهٔ اصلی بسیاری از آنزیم‌های درگیر در متابولیسم لیپوپروتئین است. مقاومت به انسولین ممکن است در دیس‌لیپیدمی نقش داشته باشد. مقاومت به انسولین تا حدی مستقل از چاقی است، در درجهٔ نخست ناشی از عوامل ذاتی است. کاهش post-bonding در فسفوریلاسیون تیروزین و افزایش فسفوریلاسیون سرین از دامنهٔ داخل سلولی گیرندهٔ انسولین سبب مقاومت در برابر اقدامات متابولیک انسولین می‌شود. افزایش در فسفوریلاسیون سرین نه تنها باعث کاهش پاسخ گیرندهٔ انسولین می‌شود، بلکه سبب افزایش فعالیت P450c17، آنزیم کلیدی در سنتز آندروژن (آستروئید آدرنال و تخمدان) می‌شود. علت دیگر برای مقاومت به انسولین در PCOS شامل افزایش فسفوریلاسیون پروتئین سرین آداپتور IRS-1[6] است. فسفوریلاسیون سرین، سیگنالینگ داخل سلولی لازم برای انتقال GLUT4[7] به غشای پلاسمایی را مختل می‌کند. کاهش بیان GLUT4 در غشاء پلاسمای سلول‌های چربی در هر دو گروه افراد چاق و لاغر مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نشان داده شده است. برخی از نویسندگان پیشنهاد کرده‌اند، ویسفاتین بالا ممکن است، پاسخی جبرانی در برابر مقاومت به انسولین برای پیشگیری از آن در بیماران مبتلا به سندرم

1 vascular endothelial cell growth factor
2Human chorionic gonadotropin
3 Insulin like growth factor 1
4 AMP-activated protein kinase/silent information regulator T1

5Polycystic Ovary Syndrome
6 adaptor protein IRS-1 (Insulin receptor substrate 1)
7Glucose transporter type 4

تخمدان پلی‌کیستیک باشد. با این حال، سطح ویسفاتین بالا ممکن است، آثار مضر داشته باشد. افزایش سطح ویسفاتین با اختلال عملکرد اندوتلیال و اختلال کلیرانس کلیوی ارتباط دارد. ویسفاتین، فاکتور رونویسی هسته‌ای NF-kB[1] را در سلول‌های اندوتلیال عروقی فعال می‌کند و به فعال شدن متالوپروتئیناز ۲ و متالوپروتئیناز ۹ و در نتیجه التهاب عروقی و بی‌ثباتی پلاک می‌انجامد. در بیماران تحت مداخلات کرونری از راه پوست، بیان ویسفاتین در ضایعات آترواسکلروتیک بیماران علامت‌دار نسبت به ضایعات بیماران بدون علامت بالاتر است که بر نقش این آدیپوکین در بی‌ثباتی پلاک و حوادث قلبی عروقی حاد به‌ویژه در افراد مبتلا به مقاومت به انسولین تأکید می‌کند [۳۳]. در متاآنالیزی که سان و همکاران [۳۴] به‌منظور بررسی سطح ویسفاتین در سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) انجام دادند، نتایج متناقضی را گزارش کردند. در مجموع ۱۳۴۱ نفر (۶۹۵ مورد و ۶۴۶ شاهد)، سطح ویسفاتین در بیماران PCOS نسبت به گروه شاهد، به‌طور قابل‌توجه و معناداری بالاتر بود. سطح بالای ویسفاتین با شاخص تودهٔ بدن (BMI[2])، مقاومت به انسولین (IR[3]) و نسبت تستوسترون تام ارتباط نداشت. این نتیجه نشان می‌دهد که سطح بالای ویسفاتین ویژگی ذاتی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است که نشانگر بالقوه‌ای برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک باشد.

ویسفاتین و بارداری

سطح سرمی ویسفاتین در بارداری

در دوران بارداری، تغییرات در متابولیسم و توزیع مجدد بافت چربی مادر، در پاسخ به نیازهای متابولیک و در حال رشد جنین و جفت رخ می‌دهد. ویسفاتین هم‌زمان با رشد جنین، در بافت برون‌ریز و درون‌ریز بیان شده است [۳۵]. iNamp توسط لایه‌های جنینی، آمنیون، میومتر، جفت و بافت چربی به مقدار فراوانی آزاد می‌شود. mRNA[4] ژن ویسفاتین در آمنیون و دسیدوای جنین ترم با سطوح بالاتری بیان می‌شود[۹]. با این حال، مکانیسم‌های تنظیم و بیان ویسفاتین در جنین و نوزاد مشخص نیست [۳۵] و تنها موارد تنظیم‌کنندهٔ ممکن گلوکز و انسولین هستند [۳۶]. ویسفاتین با زوال تدریجی سلول B، پیشرفت مقاومت به انسولین و وزن مادر افزایش می‌یابد [۳۷]. مطالعهٔ اخیر، افزایش ۷ برابری بیان ژن و پروتئین ویسفاتین را در بافت چربی امنتوم زنان باردار در مقایسه با گروه شاهد نشان داد، اما تنها افزایشی کوچک در سطح ویسفاتین سرم را گزارش کرد که نشان می‌دهد، ویسفاتین ممکن است به‌صورت موضعی به‌عنوان عامل اتوکرین و پاراکرین عمل کند، نه به‌عنوان یک هورمون [۸]. علاوه بر این، افزایش mRNA ویسفاتین در اواخر بارداری در بافت چربی مدل رت، مشابه mRNA لپتین دیده شده است. شواهد نشان می‌دهد که هر دو آدیپوکین در شرایط بالینی مقاومت به انسولین بیان می‌شوند. بنابراین ممکن است که این افزایش تلاشی برای مقابله در برابر آثار مقاومت به انسولین باشد [۳۸]. سطح ویسفاتین سرم در سه ماههٔ نخست بارداری، حساسیت به انسولین را در سه ماههٔ دوم به‌طور مثبت پیش‌بینی می‌کند. با این حال، این ارتباط، بعداً از بین می‌رود که احتمال می‌رود به دلیل افزایش ترشح ویسفاتین با منبعی متفاوت از بافت چربی باشد. تصور می‌شود که ویسفاتین ترشح شده از بافت چربی از طریق فعال کردن گیرنده‌های انسولین به بهبود حساسیت انسولین و کاهش سطح گلوکز خون در طول سه‌ماههٔ دوم و سوم بارداری کمک می‌کند [۳۹]. بررسی بافت‌شناسی مطرح کرد که توزیع ویسفاتین به اندوتلیوم مویرگ پرز جفت محدود شده است. بنابراین، با توجه به این توزیع تصور می‌شود، ویسفاتین نقش مهمی در انتقال گلوکز از مادر به گردش خون جنین دارد [۴۰]. علاوه بر این اخیراً گزارش داده شده است، بیان mRNA ویسفاتین، به‌طور چشمگیری با بیان mRNA TNF-a و IL-6 در بافت جفت ارتباط دارد [۴۱]. Nampt به نظر می‌رسد سبب پیشگیری از آپوپتوز می‌شود [۴۲] و پاسخ ناشی از عفونت را افزایش می‌دهد. همچنین سبب افزایش سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6وIL-8 از سلول‌های اپیتلیال شبه آمنیون در بیماران مبتلا به سپسیس می‌شود [۴۳]. در مطالعهٔ مورد- شاهدی Cekmez و همکارانش، مطرح شد که می‌توان از ویسفاتین به‌عنوان مارکر تشخیصی (مشابه پروتئین واکنشی C (CRP)، پروکلسیتونین[5] و IL-6) در سپسیس[6] نوزادی استفاده کرد [۴۴]. در طول رشد جنین، Nampt در بافت برون‌ریز و درون‌ریز بیان می‌شود. پس از تولد، بیان Nampt در بافت برون‌ریز کاهش می‌یابد، اما در سلول‌های غدد درون‌ریز، به‌طور غالب در سلول‌های β باقی می‌ماند [۳۵]. برخلاف نوزادان ترم، نوزاد نارس اغلب عدم تعادل هموستاز گلوکز را نشان می‌دهد. پس از فاز هیپوگلیسمی، به دلیل ذخایر محدود گلیکوژن و چربی، هیپرگلیسمی به دلیل مقاومت به انسولین، کمبود نسبی انسولین و افزایش نسبت ناقل‌های گلوکز Glut-1 به

1nuclear factor-κB
2 Body mass index
3 Insulin receptor
4. Messenger Ribonucleic acid

5. Procalcitonin
6. Sepsis

Glut-2، در بافت‌های جنین رخ می‌دهد [۳۵]. مطالعات متعددی تأیید کرده‌اند که تغییرات در آدیپوکین‌های در گردش در سازگاری با بارداری و همچنین عوارض بارداری مرتبط است. ویسفاتین می‌تواند به موازات هیپرگلیسمی به دلیل اثر شبه انسولین افزایش پیدا کند [۴۵، ۴۶]. درواقع، مطالعات متعدد گزارش کردند که سطح ویسفاتین بالای پلاسمای مادر با مقاومت به انسولین، دیابت حاملگی (GDM[1]) [۴۷، ۴۸]، SGA[2] [۴۸، ۶۹] و محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR[3]) در ارتباط است [۴۹]. در حال حاضر مطالعات معدودی در خصوص ترشح و سطح سرمی ویسفاتین در بارداری طبیعی انجام شده است که به دلیل شرایط مطالعاتی مختلف و نتایج متفاوت قابل تفسیر نیست. سطح ویسفاتین سرم با پیشرفت بارداری در نوسان است. Mastorakos و همکاران[۵۰] گزارش کردند که مقدار متوسط ویسفاتین۲۳/۷ میکروگرم بر لیتر (محدوده: ۲۷/۶-۱۹/۹ میکروگرم بر لیتر) در سه ماههٔ اول، ۲۶ میکروگرم بر لیتر (محدوده: ۲۹/۳-۲۸/۴ میکروگرم بر لیتر) در سه ماههٔ دوم و ۲۷/۱ میکروگرم بر لیتر (محدوده: ۳۱/۱-۲۲/۱ میکروگرم بر لیتر) در سه ماههٔ سوم است که نشان می‌دهد، سطح ویسفاتین متناسب با افزایش سن حاملگی افزایش می‌یابد. در مطالعه‌ای مقطعی، Mazaki-Tovi و همکاران[۵۱] میانهٔ غلظت ویسفاتین پلاسمای مادر در طول سه ماههٔ دوم حاملگی طبیعی را ۱۵/۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر (محدوده: ۲۷/۷-۱۲/۱) گزارش کردند. Mazaki-Tovi و همکاران [۵۲] در مطالعه‌ای دیگر با تمرکز بر بارداری سالم، گزارش کردند میانگین غلظت پلاسمای ویسفاتین مادر بین هفته‌های ۱۹ تا ۲۶ هفته بارداری به اوج می‌رسد و بین ۲۷ و ۳۴ هفته حاملگی به حداقل می‌رسد. توضیح احتمالی برای مشاهدات متفاوت تیم‌های تحقیقاتی مختلف، زمان‌های متفاوت نمونه‌گیری در مطالعات (به‌طور عمده در سه ماههٔ دوم)، روش‌های مختلف اندازه‌گیری غلظت مواد در آزمایشگاه (RIA[4] در مطالعهٔMastorakos و همکاران در مقابل ELISA[5] در مطالعه انجام شده توسط Mazaki-Tovi و همکاران) است [۱۶]. Mazaki-Tovi و همکاران [۵۳] گزارش کردند، ویسفاتین در مایع آمنیوتیک از اوایل سه‌ماههٔ دوم تا هفتهٔ ۴۲ حاملگی بیان می‌شود که نشان می‌دهد، ویسفاتین ممکن است جزئی فیزیولوژیکی از مایع آمنیوتیک انسانی باشد. در این مطالعه همبستگی مثبت ویسفاتین با سن حاملگی و افزایش تدریجی در غلظت متوسط‌ویسفاتین مایع آمنیوتیک با پیشرفت حاملگی، از ارتباط بین کشش لایه‌های جنینی و افزایش بیان و ترشح ویسفاتین حمایت می‌کند. در سن حاملگی ترم، نویسندگان هیچ تفاوتی در غلظت متوسط ویسفاتین مایع آمنیوتیک بین افراد با سن حاملگی ترم با و بدون لیبر (۵۷/۷ نانوگرم / میلی‌لیتر، محدوده ۱۷۶/۷-۴/۹ در مقابل ۸۹/۶ نانوگرم/میلی‌لیتر، محدوده: ۲۵۰/۴-۱۲/۷، ۰/۰۵ >P به ترتیب در افراد با و بدون لیبر) مشاهده نکردند. همچنین اخیراً محققان گزارش کردند که ویسفاتین در دوران بارداری، انقباض میومتریال را در هردو گونه موش و انسان سرکوب می‌کند[۵۴]. افزایش سطح ویسفاتین در زنان باردار چاق ممکن است، انقباض رحم را مختل کند. همین‌طور گزارش شده است که ویسفاتین با افزایش بیان VEGFR2[6] در آمنیون جفت و به دنبال آن افزایش نفوذپذیری به‌واسطهٔ VEGF احتمالاً نقش مهمی در کنترل حجم مایع آمنیوتیک در سراسر بارداری دارد [۵۵]. همچنین، ترشح بیش‌ازحد ویسفاتین از جفت محتمل است، ناشی از افزایش سطح a-TNFباشد که به افزایش سطح ویسفاتین سرم در زنان مبتلا به GDM منجر می‌شود [۱۶]. اخیراً گزارش شده است که ویسفاتین در سه ماههٔ اول بارداری با ترشح انسولین در جنین و وزن تولد نهایی ارتباط قوی دارد که نشان دهندهٔ نقش ترشح ویسفاتین در اوایل بارداری در الگوسازی متابولیک جنین است [۵۶]. ازاین‌رو به نظر می‌رسد، نقش ویسفاتین در دوران بارداری بسیار پیچیده است و تمایز آشکار میان آثار ایمونولوژیکی و متابولیکی این مولکول دشوار است. ویسفاتین به نظر می‌رسد در آغاز لیبر نقش دارد. به‌طورکلی، بارداری لایه‌های جنینی را در معرض استرس قرار می‌دهد که سبب القای بیان تعدادی از سایتوکین‌های مسئول برای سیگنالینگ موضعی می‌شود[۵۷]. استرس، شامل : مزمن (اتساع لایه‌های جنینی در طول دوره رشد جنین)[۵۸] و حاد (کشش / انتشار دوره‌ای در طول انقباضات براکسون –هیکس و انقباضات عمده رحمی درطول زایمان) است[۱۶]. کشش غشاهای جنینی سبب بیان سیتوکین‌های مختلف می‌شود [۴۲]، تعداد زیادی که در واقع با زایمان زودرس در ارتباط هستند[۵۹]. ویسفاتین نمایندهٔ این سیتوکین‌ها است و در تمام سطوح غشای جنینی [۹]، جفت [۸]، میومتر [۱۰] و سلول‌های اپیتلیال آمنیونی [۶۰] بیان می‌شود و نیز به داخل مایع آمنیوتیک (AF[7]) [۵۳] ترشح می‌شود. علاوه بر این، در دوران بارداری، ویسفاتین به داخل گردش خون مادر منتشر می‌شود و سطح آن تحت تأثیر

1. Gestational diabetes
2. Small for gestational age
3. Intrauterine growth restriction
4. Radioimmuno assav
5. enzyme-linked immunosorbent assay
6. vascular endothelial cell growth factor receptor 1
7. amniotic fluid

طول مدت حاملگی و عوارض آن است [۱۶]. سطح ویسفاتین پلاسمای مادر [۵۰] و مایع آمنیون [۵۳] با پیشرفت سن حاملگی افزایش می‌یابد. ویسفاتین در خون بند ناف شناسایی‌شده است که سطح آن با وزن و قد هنگام تولد (نوزادان ترم سالم)، همبستگی مثبت دارد [۶۱]. با این حال، سطح ویسفاتین در خون بند ناف کمتر از پلاسمای مادر بوده است. بنابراین بعید است که گردش خون جنین، منبع ویسفاتین در گردش خون مادر باشد [۴۸]. بیان ویسفاتین در طول لیبر[1] یا اتساع استریل رحم افزایش می‌یابد [۶۲، ۶۳]. این افزایش، ناشی از استرس استاتیک، ممکن است مکانیسمی مهم برای فراهم کردن انرژی برای انقباض سلول باشد [۴۲، ۶۳].

ویسفاتین و پیامدهای جنینی و نوزاد

مکانیسم تنظیم سطح ویسفاتین در جنین به‌طور کامل شناخته نشده است. اخیراً بین سطح سرمی ویسفاتین مادر و انحراف رشد جنین از سیر طبیعی، ارتباطی مطرح شده است [۶۴]. در سه‌ماهۀ سوم بارداری، Fasshauer و همکارانش[۶۵] گزارش کردند که سطح ویسفاتین پلاسمای مادر در موارد محدودیت رشد جنین (FGR،restriction growth fetal) نسبت به گروه کنترل سالم بالاتر است. بر اساس این داده‌ها به نظر می‌رسد در نوزادان با وزن کم تولد (LBW[2]) و IUGR، ذخایر چربی احشایی می‌یابد[۶۶]. این یافته با مطالعۀ کوهورت آیندنگر Malamitsi-Puchner و همکاران[۶۷] تأیید شد که مطرح کردند، ویسفاتین ممکن است، نشانگر سندرم متابولیک در نوزادان مبتلا به محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) در نظر گرفته شود. با این حال، هرینگتون و همکارانش[۶۸] تفاوتی در توزیع چربی بین نوزادان IUGR و گروه شاهد پیدا نکردند. در مطالعۀ Malamitsi-Puchner و همکاران[۶۷] سطح ویسفاتین خون بند ناف بین نوزادان کوچک برای سن حاملگی (SGA) و نوزادان AGA[3] تفاوتی نداشت. سطح ویسفاتین خون بند ناف در زنان با حاملگی طبیعی و دارای نوزاد AGA، ارتباط مثبت با سطح ویسفاتین سرم مادر داشت. علاوه بر این، میانگین سطح ویسفاتین خون بند ناف با وزن هنگام تولد نوزادان همبستگی مثبت داشت. برخی از مطالعات نشان داد که سطح سرم ویسفاتین بند ناف ارتباط نزدیکی با شاخص‌های آنتروپومتریک جنین مادران سیگاری دارد، اما در مادران غیرسیگاری این ارتباط وجود ندارد[۶۹]. در مقابل، دیگر تحقیقات نتایج مخالف با این یافته‌ها را کسب کردند. Mazaki-Tovi و همکاران[۶۶] ارتباط بین افزایش گردش ویسفاتین مادر و حضور GDM یا زایمان یک نوزاد LGA[4] را تجزیه‌وتحلیل کردند. یافته‌ها نشان می‌دهد در نوزادان LGA، هیپرانسولینمی در دوران جنینی، به ماکروزومی جنین می‌انجامد. جنین‌های LGA و SGA در معرض خطر افزایش یافتۀ توسعۀ بعدی اختلال متابولیسم گلوکز هستند [۶۸، ۷۰]. همچنین وزن کم هنگام تولد با افزایش خطر ابتلا به سندرم متابولیک در بزرگسالی مرتبط است. هیپرانسولینمی معمولاً قبل از بروز سندرم متابولیک (فشار خون بالا، اختلال چربی خون، چاقی و مقاومت به انسولین)، قابل تشخیص است و به‌عنوان محرک شایع این سندرم شناخته شده است. رشد بیش از حد یا کم جنین با متابولیسم گلوکز مرتبط است و به نظر می‌رسد، آدیپونکتین و ویسفاتین نقش حیاتی دارند[۷۰]. در مقایسه با نوزادان SGA، به‌نظر می‌رسد نوزادان LGA، پتانسیل بالاتری برای مقاومت به انسولین در آینده به دلیل سطح ویسفاتین و انسولین بالاتر و سطح HOMA-IR[5] (روشی برای ارزیابی عملکرد سلول‌های بتا و مقدار مقاومت به انسولین) و آدیپونکتین پایین‌تر دارند. Malamitsi-Puchner و همکاران دریافتند ارتباطی قوی بین سطح سرمی ویسفاتین مادر و جنین در گروه SGA و LGA وجود دارد که نشان دهندۀ احتمال انتقال ویسفاتین از راه جفت است. توضیح رابطه بین وزن هنگام تولد و سطح آدیپونکتین[6] و ویسفاتین در نوزادان LGA و SGA دشوار است. وزن هنگام تولد بالا و افزایش بافت چربی نمی‌تواند تنها دلیل برای سطح ویسفاتین بالا و آدیپونکتین پایین باشد زیرا در نوزادان SGA، مشابه نوزادان LGA، سطوح ویسفاتین بالاتر و آدیپونکتین کمتر از نوزادان AGA داشتند. در مطالعۀ BRIANA و Malamitsi-Puchner [۶۷] سطح سرمی ویسفاتین در نوزادان IUGR در مقایسه با همتایان AGA بالاتر بود که احتمالاً به دلیل افزایش چربی احشایی یا رشد چربی تغییریافته در افراد IUGR است که ممکن است توسعۀ بعدی مقاومت به انسولین را مستعد کند. آن‌ها اظهار کردند که غلظت بالاتر ویسفاتین در IUGR، می‌تواند به‌عنوان نشانگر اولیۀ با ارزشی برای پیش‌بینی ابتلا به سندرم متابولیک در این جمعیت استفاده شود. با این حال، هارینگتون و همکاران[۶۸] با استفاده از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، تفاوتی در میزان بافت چربی احشایی داخل شکمی بین نوزادان SGA و AGA پیدا نکردند. در همین راستا، یک افزایش ایمونوهیستوشیمی ویسفاتین در آمنیون دوقلوها و سه قلوها

1. Labour
2. Low birth weight
3. appropriate for gestational age
4. Large for gestational age
5 Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
6 Adiponectin

نشان داده شد. بنابراین این نظریه که لایه‌های جنینی کشیده شده در نتیجه جنین LGA تا بخشی در افزایش سطح ویسفاتین پلاسمای مادر نقش دارد، وسوسه‌انگیز است. علاوه بر این، در جفت انسان ویسفاتین بیان می‌شود. بنابراین، یک ترشح افزایش یافته از جفت بزرگ‌تر جنین LGA می‌تواند در افزایش سطح ویسفاتین پلاسمای مادر نقش داشته باشد. در مجموع انتقال از طریق جفت، افزایش تودهٔ جفت و کشیدگی لایه‌های جنینی می‌تواند دلایل افزایش سطح ویسفاتین پلاسمای زنان باردار با نوزاد LGA باشد[۶۴]. روی‌هم‌رفته، این یافته‌ها نشان می‌دهد که ویسفاتین نقش مهمی در تداخل متابولیک بین مادر و جنین دارد. اما به دلیل فقدان اطلاعات کافی دربارهٔ نقش فیزیولوژیک ویسفاتین در بزرگ‌سالان، حدس و گمان در خصوص اهمیت آن در دورهٔ جنینی و زایمان دشوار است. منبع و نحوهٔ تنظیم ویسفاتین در جنین و نوزاد باید به‌روشنی مشخص شود.

ویسفاتین و لیبر[1]

پروسه‌های التهابی نقش محوری در پاتوژنز لیبر ترم و پره‌ترم انسان ایفا می‌کنند [۷۱]. سطح ویسفاتین در دوران بارداری طبیعی انسان و در زایمان زودرس ناشی از عفونت افزایش می‌یابد [۷۴]. با این حال اطلاعاتی در خصوص آثار ویسفاتین در فرایندهای لیبر و زایمان انسان در دست نیست [۶۶]. اخیراً به‌عنوان آدیپوکین با آثار بالقوهٔ مهم در التهاب شناخته شده است. در حال حاضر اعتقاد بر این است که اعمال ویسفاتین می‌تواند، اندوکرین، پاراکرین و اتوکرین باشد. بیان آن در لایه‌های جنینی (آمنیون و کوریون) و مادری (دسیدوال)، جفت و میومتر و همچنین آزاد شدن آن از سلول‌های اپیتلیال آمنیونی گزارش شده است [۷۲، ۷۳]. زایمان زودرس ممکن است ناشی از فعال شدن ایدیوپاتیک زودرس روند لیبر نرمال یا در نتیجهٔ عوامل پاتولوژیک مثل عفونت یا التهاب باشد. اطلاعات در دسترس نشان می‌دهد که بارداری انسان سالم و زایمان زودرس مرتبط با عفونت با افزایش سطح ویسفاتین در گردش مادر همراه است [۶۶، ۷۴]. زایمان زودرس (PTL[2]) هنگامی رخ می‌دهد که نوزادی نارس متولد شود. یعنی قبل از سن حاملگی ۳۷ هفته کامل (۲۵۹ روز). زایمان زودرس یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر و موربیدیتی نوزادان است. کودکان پره‌ترم در معرض خطر بیشتری از عوارض کوتاه‌مدت و درازمدت، از جمله: فلج مغزی، کری حسی، معلولیت‌های یادگیری و بیماری‌های تنفسی هستند [۷۵]. علل بسیاری برای زایمان زودرس وجود دارد که بسیاری از آن‌ها ناشناخته مانده است. با این حال، حدود ۵۰ درصد از موارد زایمان زودرس با عفونت داخل رحمی/ التهاب همراه است[۷۶]. عفونت باعث ایجاد پاسخی ایمنی شامل تحریک سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود که به نوبهٔ خود باعث بیان پروستاگلاندین‌های منقبض‌کنندهٔ رحم می‌شوند. پروستاگلاندین انقباضات رحمی را افزایش می‌دهد و در نتیجه به زایمان زودرس می‌انجامد[۵۷]. ارتباط بین زایمان زودرس ناشی از عفونت داخل آمنیونی (IAI) و تغییرات سطح سرمی ویسفاتین مادر توسط Mazaki-Tovi و همکاران [۵۳]، ثابت شده است که غلظت ویسفاتین پلاسمای مادر در موارد زایمان زودرس ناشی از عفونت داخل آمنیوتیک (IAI[3]) نسبت به افراد با حاملگی طبیعی بالاتر است و در میان افراد با زایمان زودرس، افراد با عفونت داخل آمنیوتیک (IAI) بالاترین سطح سرمی ویسفاتین را داشتند. این یافته نشان می‌دهد که ویسفاتین ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز زایمان زودرس همراه با عفونت داخل آمنیوتیک داشته باشد. با این حال، اینکه آیا این افزایش به دلیل زایمان زودرس ناشی از عفونت داخل آمنیوتیک (IAI) است یا خیر، همچنان نامشخص است. غلظت ویسفاتین مایع آمنیوتیک نیز با زایمان زودرس در ارتباط است، اگر چه منبع این پروتئین در AF هنوز ناشناخته است [۵۱]. عفونت و التهاب، از جمله عفونت داخل آمنیوتیک سبب افزایش بیان ویسفاتین می‌شوند. این افزایش شبیه به فرایندی است که در طول لیبر رخ می‌دهد. غلظت بالاتر ویسفاتین متابولیسم پر انرژی سلول را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در نتیجه انرژی لازم را برای انطباق با لیبر تأمین می‌کند. افزایش در غلظت ویسفاتین در طول عفونت داخل آمنیوتیک به‌احتمال زیاد به تشکیل یک سیگنال برای شروع لیبر زودرس کمک می‌کند [۱۶]. علاوه بر این، ویسفاتین باعث انتشار سیتوکین‌های التهابی در سلول‌های شبه اپیتلیال آمنیون می‌شود، کشش سلول‌های شبه اپیتلیال آمنیونی، سبب تنظیم افزایشی بیان ژن ویسفاتین می‌شود و محرک‌های التهابی سبب تنظیم افزایشی بیان ژن ویسفاتین می‌شوند [۳۱]. این فرایندها تشکیل سیتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-1b و TNF-a را تحریک می‌کند که نقش مهمی در آبشاری از حوادث التهابی مرتبط با شروع زایمان زودرس دارند. به‌ویژه، عفونت / التهاب درون آمنیوتیک با غلظت بالاتر ویسفاتین مایع آمنیوتیک و گردش خون مادر و افزایش بیان ژن ویسفاتین در لایه‌های جنینی در ارتباط است. علاوه بر این،

1 labour
2. Preterm labour
3. intra-amniotic inflammation

بیان ژنویسفاتین توسط لیپوپلی‌ساکارید محرک التهاب (LPS)، TNF-A، IL-1b و IL-6 در سلول‌های آمنیون و سلول‌های اپیتلیال آمنیونی القا می‌شود [۲۱]. این سیتوکین‌های پیش‌التهابی در شروع لیبر با تحریک تولید پروستاگلندین‌ها و متالوپروتئیناز MMP سهیم هستند[۷۷]. پروستاگلاندین‌ها، به نوبهٔ خود سبب انقباضات رحمی می‌شوند و هماهنگ با کلاژنازها عمل می‌کنند و به رسیده شدن دهانه رحم و بازسازی غشاء جنینی می‌انجامد[۶۶]. مطالعهٔ اخیر Lappas، گزارش کرد، سایتوکاین‌های پیش التهابی و پروستاگلاندین‌ها در جفت انسان با ویسفاتین تنظیم می‌شوند. سیستم ریزنمونه‌های بافت انسانی آزمایشگاهی به‌خوبی مشخص و به‌منظور بررسی آثار به لیبر بالقوهٔ ویسفاتین در جفت انسان استفاده شده است. داده‌ها نشان داد که ویسفاتین اقدامات پیش التهابی شامل: تحریک انتشار سایتوکین‌های پیش التهابی IL-6 و IL-8، بروز COX-2[1] و در نتیجه PGE2 و PGF2 از جفت انسان دارد. همچنین قادر به القاء استرس اکسیداتیو، از طریق انتشار افزایش یافتهٔ ایزوپروستان - ۸ از جفت جدا کشت داده شده تحت تجویز ویسفاتین بوده است. این آثار به لیبر ویسفاتین از طریق مسیر فاکتورهسته‌ای KappaB (NF-kB) ایجاد منجر می‌شود. به‌ویژه ویسفاتین سبب کاهش بازدارندهٔ aKappaB-(IKB) می‌شد، درحالی‌که فعال‌سازی NF-KB را القا می‌کرد [۷۸]. با این وجود، اطلاعات کمی در خصوص آثار ویسفاتین در انسان وجود دارد.

ویسفاتین و پره اکلامپسی

پره‌اکلامپسی(PE[2]) اختلالی چند سیستمی[۷۹] و تهدیدکنندهٔ زندگی[۸۰] در بارداری است که با شروع فشار خون بالا، اختلال عملکرد اندوتلیال و پروتئینوری که پس از هفتهٔ ۲۰ حاملگی در زنانی که قبلاً فشار خون طبیعی داشته‌اند، مشخص می‌شود [۷۹]. در ۲-۸ درصد تمام حاملگی‌ها رخ می‌دهد و یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر پری‌ناتال است [۸۱]. با وجود آن که فرایندهای پاتوفیزیولوژیک زمینه‌ساز منجر به پره‌اکلامپسی شامل: کاهش خون‌رسانی جفت و نشانگان بالینی مادر شناخته شده است[۸۲]، پاتوژنز و علت دقیق پره‌اکلامپسی به‌طور کامل شناخته نشده است[۱۶]، اما تصور می‌شود، به احتمال زیاد چند عاملی باشد. نقش ویسفاتین در PE توسط مطالعات متعددی بررسی شده است [۶۶]. غلظت ویسفاتین در گردش در PE برخی از مطالعات افزایش یافته است[۸۳]، درحالی‌که محققان دیگر سطوح مشابه (۶۹ ۴۸) یا حتی کاهش یافته را نشان می‌دهند. در واقع، مطالعهٔ مقطعی اخیر توسط هو و همکاران[۸۴] با ۲۷ مورد ابتلا به پره‌اکلامپسی، ۲۸ زن باردار در سه ماههٔ سوم و ۲۸ زن غیرباردار نشان داد که سطح ویسفاتین پلاسمای مادر در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی خفیف به‌طور چشمگیری کاهش یافته بود و حتی در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید، این کاهش شدت بیشتری داشت. با این حال، نقطهٔ مقابل با Fasshauer و همکاران گزارش شده است [۸۳]. نشان می‌دهد که مطالعات بیشتر و بزرگ‌تر برای بررسی پتانسیل ویسفاتین به‌عنوان نشانگر پره‌اکلامپسی لازم است. فریرا و همکاران [۸۵] گزارش کردند که ویسفاتین در ۱۱-۱۳ هفته با یک مکانیسم نامربوط به اختلال خون‌رسانی جفت [۶۶] سبب ترویج اختلال عملکردی عروق جفت، به دلیل افزایش سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) می‌شود و سبب توسعه PE می‌شود. در مقابل، میلووانو و همکارانش [۸۶]، بیان کاهش یافته‌ی VEGF در حاملگی همراه با PE نشان دادند. Kim و همکاران [۸۷] در بستر جفت با و بدون PE، بیان VEGF توسط ویسفاتین را بررسی کردند. این مطالعه کاهش بیان ویسفاتین و VEGF در بستر جفت در سه ماههٔ سوم بارداری با PE در مقایسه با گروه کنترل با فشار خون طبیعی نشان داد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که کاهش بیان این فاکتورهای آنژیوژنیک در بستر جفتی می‌تواند عاملی مهم در اتیولوژی PE، بدون در نظر گرفتن BMI زنان باشد. با این حال، نقش دقیق بیان کاهش یافتهٔ ویسفاتین و VEGF در PE هنوز نامشخص است [۶۶]. رومئا و همکاران [۸۸] نشان دادند که افزایش بیان القاء کنندهٔ متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی (EMMPRIN[3]) و هیالورونان به افزایش پاسخ پیش‌التهابی و آسیب بافت در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی مرتبط می‌شود، اگر چه این نویسندگان تفاوت واضحی در سطح ویسفاتین بین حاملگی نرمال و پره‌اکلامپسی پیدا نکردند. فان و همکاران[۸۹] مشاهده کردند که ویسفاتین با دوز ۴۰۰-۵۰ نانوگرم / میلی‌لیتر باعث تحریک القاء کنندهٔ متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی و MMP-9[4] از طریق فعال شدن NF-kB و MAPKERK1/2 (p38)[5] می‌شود. ازاین‌رو از طریق فعال شدن القاء کنندهٔ متالوپروتئیناز ماتریکس خارج سلولی، ویسفاتین می‌تواند، واکنش پیش‌التهابی افزایش یافته را در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی القا کند که با اغلب مطالعاتی که سطح افزایش یافتهٔ ویسفاتین در بارداری‌های پره اکلامپسی

1. cyclooxygenase-2
2. preeclampsia
3. extracellular matrix metalloproteinase inducer
4. Matrix metalloproteinase-9
5. Mitogen-activated protein kinase

گزارش کردند، در یک راستا است. ماساکی تویی و همکاران [۴۸] تأیید کردند که پره اکلامپسی و جنین کوچک برای سن حاملگی (SGA) با تغییرات در سطح ویسفاتین پلاسمای مادر همراه است. زنانی که نوزاد SGA به دنیا می‌آوردند، دارای متوسط غلظت ویسفاتین پلاسمای مادری بالاتری نسبت به افراد با حاملگی طبیعی و مبتلا به پره‌اکلامپسی بودند. با این حال، متوسط غلظت ویسفاتین پلاسمای مادر بین بیماران مبتلابه پره‌اکلامپسی و افراد با حاملگی طبیعی تفاوت معناداری نداشت. علاوه بر این، در میان بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی، تفاوت معناداری در غلظت متوسط ویسفاتین پلاسمای مادر بین افراد با یا بدون نوزاد SGA وجود نداشت. این یافته که افراد دارای جنین SGA، اما نه افراد مبتلا به پره اکلامپسی، غلظت‌های بالاتر ویسفاتین پلاسمای مادر نسبت به افراد با حاملگی طبیعی دارند، نشان دهندهٔ نقش متفاوت ویسفاتین درSGA و پره‌اکلامپسی است. غلظت بالاتر ویسفاتین در SGA در مقایسه با پره‌اکلامپسی یا نوزادان مناسب برای سن حاملگی ممکن است ناشی افزایش انتقال ویسفاتین از جنین به گردش خون مادر باشد. این با مطالعهٔ انجام شده توسط ماساکی تویی و همکاران (۲۰۱۰) در تعارض بود که در مقایسهٔ سطح سرمی ویسفاتین در SGA، PE، و بارداری طبیعی (مادر و خون بند ناف)، در تمام موارد سطح ویسفاتین در خون بند ناف کمتر از گردش خون مادر بود و تفاوت معناداری در غلظت ویسفاتین خون بند ناف در SGA وPE پیدا نشد. این نتایج نشان می‌دهد که جریان خون جنین نمی‌تواند منشأ افزایش سطح ویسفاتین مادر در زنان دارای نوزادان SGA باشد [۹۰]. برای نتیجه‌گیری، مکانیسم‌های مسبب ایجاد و توسعه پره‌اکلامپسی به‌طور کامل شناخته نشده است اما به نظر می‌رسد، ویسفاتین کاندید خوبی به‌عنوان بیومارکر پره‌اکلامپسی باشد. تحقیقات بیشتر در این زمینه مورد نیاز است[۱۶].

دیابت حاملگی

دیابت حاملگی(GDM)، یکی از شایع‌ترین عوارض حاملگی[۹۱] است که تحت عنوان عدم تحمل کربوهیدرات با شدت متفاوت، با شروع یا شناسایی شدن برای نخستین بار در دوران بارداری معرفی شده است. این حالت متابولیک نامطلوب ۱-۱۰ درصد تمام حاملگی‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با عوارض مادری، جنینی و نوزادی در ارتباط است (۶۶ ۸۶). به‌طور مشابه با دیابت نوع ۲، نارسایی بافت چربی با تغییر غلظت آدیپوکین‌های در گردش خون مادر (به عنوان مثال: پروتئین واکنشیC، فاکتور نکروز تومور- آلفا، لپتین و آدیپونکتین) مشخص می‌شود که در پاتوفیزیولوژی GDM دخیل است [۴۷]. در واقع در دوران بارداری مادر، غلظت چندین آدیپوکین سرم با شاخص‌های بالینی مقاومت به انسولین (ارزیابی هموستاز مدل ، HOMA) در ارتباط است [۹۲]. مقاومت به انسولین با افزایش تولید یا ترشح ویسفاتین همراه است. در واقع، پلی‌مورفیسم در ژن ویسفاتین با مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ همراه است[۹۳]. با توجه به اثر انسولین تقلیدی ویسفاتین، پیشنهاد شده است که افزایش سطح این هورمون در زمینهٔ مقاومت به انسولین، منعکس‌کنندهٔ مکانیسمی جبرانی با هدف بهبود پیامدهای عملکردی کمبود انسولین است. این گزارش ارتباط بین مقاومت به انسولین و افزایش ویسفاتین را نشان می‌دهد [۹۳-۹۶]. اطلاعات مربوط به سطح پلاسمای ویسفاتین در افراد مبتلا به دیابت حاملگی کمیاب و متناقض است. در واقع، سطح ویسفاتین مادر (پلاسما / سرم)، در بیماران مبتلا به GDM نسبت به زنان باردار سالم، بالاتر [۴۶، ۹۷] و پایین‌تر [۹۸، ۹۹] گزارش شده است. سطح سرمی ویسفاتین در هفتهٔ ۱۱-۱۳ در زنان بارداری که در مراحل بعدی مبتلا به GDM می‌شوند، افزایش یافته است [۱۰۰]. شواهدی وجود دارد که در دوران بارداری، منشأ ویسفاتین درگردش نه تنها چربی احشایی بلکه جفت هم است و افزایش سطح سرمی مشاهده شده در GDM ممکن است در نتیجهٔ ترشح بیش از حد از جفت باشد [۶۴]. در بارداری طبیعی، مقاومت به انسولین فیزیولوژیک از اوایل سه ماههٔ نخست وجود دارد که با پیشرفت سن حاملگی افزایش می‌یابد. در زنان مبتلا بهGDM، سطح گلوکز ناشتا و انسولین بالاتر است و حساسیت به انسولین ممکن است تا ۴۰ درصد در اواخر دوران بارداری کاهش پیدا کند. در مطالعه‌ای طولی روی ۸۰ زن غیرچاق و غیردیابتی، ماستراکس و همکاران [۳۹، ۶۰] گزارش کردند که سطح ویسفاتین سرم مادر در سه ماههٔ دوم و سوم بیشتر از سه‌ماههٔ نخست بوده است. در مطالعهٔ مشابه، اندازه‌گیری ویسفاتین در سه ماههٔ نخست نسبت به اندازه‌گیری‌های مختلف تن سنجی از جمله دور باسن، ضخامت چین پوستی، سطح سرمی لپتین، آدیپونکتین و مولکول‌های التهابی نظیر اینترلوکین ۶ و پروتئین واکنشی C در برآورد مقاومت به انسولین در طول سه ماههٔ دوم برتر بود و یافتند که در زنان بارداری که بعداً مبتلا به GDM می‌شوند، غلظت ویسفاتین سرم مادر از سه ماههٔ نخست افزایش می‌یابد که سازگار با نقش فرضی این پروتئین در موارد مقاومت به انسولین مانند دیابت بارداری است و همچنین فرض می‌شود ویسفاتین دارای

آثار فیزیولوژیکی پایین آورندهٔ گلوکز است. سطح افزایش یافتهٔ ویسفاتین در GDM ممکن است، منعکس‌کنندهٔ اختلال بافت هدف در هیپرگلیسمی باشد. در مطالعهٔ دیگری، فریرا و همکاران[۱۰۰] اظهار کردند که اندازه‌گیری آدیپونکتین و ویسفاتین سرم در ۱۱-۱۳ هفته می‌تواند در ترکیب با ویژگی‌های مادران، ۶۵ درصد از زنان باردار که بعداً مبتلا به GDM می‌شوند را با میزان مثبت کاذب ۱۰ درصد شناسایی کند. به‌تازگی نشان داده شده است که بیان و ترشح ویسفاتین درکشش طولانی مدت لایه‌های جنینی افزایش می‌یابد. با این حال، هیچ توافق عمومی در رابطه بین ویسفاتین و GDM وجود ندارد. همچنین مشاهده شده است که سطح ویسفاتین پلاسما در بیماران مبتلا به GDM پایین‌تر است و با کنترل قند خون منعکس شده توسط HbA1c[1] ارتباط دارد[۱۰۱]. اخیراً ژائوسیا و همکاران [۱۰۲]، بالارفتن سطح ویسفاتین به دنبال تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) در حاملگی طبیعی و در زنان مبتلا به دیابت حاملگی (GDM) را گزارش کردند. آن‌ها گزارش کردند که سطح ویسفاتین به دنبال دریافت گلوکز خوراکی در حاملگی طبیعی افزایش می‌یابد و با شاخص‌های متابولیک مانند قند خون، چربی خون، مقاومت به انسولین ارتباط دارد. به‌منظور درک کامل نقش دقیق ویسفاتین در GDM، نیاز به تحقیقات بیشتر است.

ویسفاتین و جفت

همان‌طور که قبلاً ذکر شد، مقدار چشمگیری از ویسفاتین در جفت در دوران بارداری بیان می‌شود[۸] که نقش آن عملکرد مناسب جفت را نشان می‌دهد. بیان ویسفاتین و mRNA آن در نمونه‌های به‌دست‌آمده از جفت موش سالم تشخیص داده شده است. همچنین تغییرات در سطح پروتئین و mRNA مرتبط با اصلاح اپی‌ژنتیک[2] در منطقه پروموتر ژن ویسفاتین در هنگام بارداری مشاهده شده است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که استیلاسیون هیستونH3-K9/K14 در تنظیم بیان ژن ویسفاتین در طول تشکیل جفت موش نقش ایفا می‌کند[۱۰۳].

ویسفاتین و شیردهی

شیردهی بار متابولیسم و مصرف انرژی بالایی را به مادران تحمیل می‌کند[۱۰۴]. شیردهی ممکن است، عوامل خطر متابولیک و عوارض جانبی که با حاملگی رخ می‌دهد را معتدل کند و در نتیجه ممکن است بر خطر ابتلای مادر به بیماری قلبی - عروقی و متابولیک در آینده تأثیر بگذارد و آن را کاهش دهد[۱۰۵]. تغییرات متابولیکی که با افزایش مدت زمان شیردهی و شیردهی پایدار رخ می‌دهد با کاهش بروز دیابت نوع ۲ در ارتباط است [۱۰۶، ۱۰۷]. شیردهی طولانی مدت با یک «اثر ماندگار محافظ» بر ترشح انسولین همراه بوده است[۱۰۸]. مک مأنوس و همکاران[۱۰۹] در مطالعه‌ای نشان دادند که زنان شیرده، عملکرد سلول β پانکراس کارآمدتری دارند. رابطهٔ بین شیردهی و عوامل خطر متابولیک ممکن است به استفاده از انرژی بالاتر یا آثار دیگر بر سوخت و ساز بدن مربوط شود[۱۱۰]. با این حال، مکانیزم کاهش بروز دیابت نوع ۲ در اثر شیردهی هنوز نامشخص است. در برخی از گزارش‌ها مطرح شده است که ویسفاتین آثار محافظتی بر عملکرد سلول‌های β پانکراس اعمال می‌کند و این تغییرات فیزیولوژیکی مربوط به تغذیه با شیر مادر، سطح ویسفاتین سرم را تحت تأثیر قرارمی‌دهد[۱۰۵]. اطلاعات محدودی در خصوص تغییرات سطح ویسفاتین پس از زایمان در زنان شیرده موجود است. مطالعهٔ مالامیتسی پاچنر و همکاران[۱۱۱] گزارش کردند که کاهش سریع سطح ویسفاتین خون مادر در روز نخست بعد از تولد پس از زایمان را می‌توان به از بین بردن ترشح آن توسط جفت و لایه‌های جنینی نسبت داد. مطالعهٔ بینرتووا واسکو [۱۱۲]، روند مشابه را نشان داد اما سطح ویسفاتین به یک سطح پایدار بعد از ۱۲-۱۴ روز پس از زایمان می‌رسید. همچنین نشان داد که سطح سرمی ویسفاتین مادران باردار در تمام طول مدت ۱۸۰ روز پس از زایمان به‌طور پیوسته مداوم کاهش می‌یابد. مطالعهٔ بینرتووا واسکو مطرح کرد که در انسان ویسفاتین به وفور در شیر ترشح می‌شود و سطح آن حدود ۱۰۰ برابر سطح سرمی مادر است. یونزاوا و همکاران[۱۱۳] نشان دادند که سلول‌های اپیتلیال پستانی مسئول بیان و ترشح پروتئین ویسفاتین به شیر مادر هستند. ویسفاتین ممکن است نقش مهمی در سلول‌های اپیتلیال پستان و غدد پستانی، داشته باشد. سلول‌های اپیتلیال ترشحی نیز ممکن است منشأ ویسفاتین شیر و سرم مادر باشند.

بحث دربارهٔ اینکه آیا از دست دادن وزن بر سطح ویسفاتین خون تأثیر می‌گذارد، متفاوت است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که کاهش وزن به کاهش سلول‌های چربی و در نتیجه کاهش سطح ویسفاتین می‌انجامد [۱۱۴-۱۱۶]. برخی دیگر از مطالعات افزایش ویسفاتین بعد از دست دادن وزن را نشان دادند [۱۱۷، ۱۱۸]. در مطالعه شن و همکاران[۱۰۵]، هر دو گروه افراد پس از زایمان با یا بدون شیردهی به‌طور مداوم در دورهٔ ۱۴ هفته، وزن از دست داده بودند. در نتیجه،

1. hemoglobin A1c
2. epigenetic

شیردهی به‌طور مداوم برای حداقل ۱۶ هفته می‌تواند افزایش سطح ویسفاتین را القا کند. با این حال، تاکنون تنها یک مطالعه در مورد سطح ویسفاتین شیر انسان انجام شده است[۶۶.] ویسفاتین آثار مقلد انسولینی را با واسطه، از طریق گیرندهٔ انسولین اعمال می‌کند و ازآنجاکه انسولین خواص آنتی‌لیپولیتیک قوی دارد، می‌توان فرض کرد که ویسفاتین در شیر می‌تواند اثر آنتی‌لیپولیتیک مشابه انسولین در بافت چربی شیرخوار داشته باشد، در نتیجه در برابر از دست‌دادن وزن شدید کودک در طول دورهٔ آسیب‌پذیر روزهای نخست زندگی که شیر به مقدار کافی برقرار نشده است، اثر محافظتی دارد. از سطح ویسفاتین شیر مادر برای پیش‌بینی میزان کاهش وزن نوزاد در طول چند روز نخست زندگی استفاده می‌شود. نوزادان مادرانی که شاخص تودهٔ بدنی قبل از حاملگی آن‌ها در محدوده‌ی ۲۲-۲۵ کیلوگرم بر متر مربع بود، نسبت به مادران دارای شاخص تودهٔ بدنی ۲۸-۳۰، با احتمال زیادی در معرض از دست دادن جدی وزن پس از تولد بودند و سطح ویسفاتین شیر در چند روز پس از تولد به میزان بیشتری کاهش می‌یافت. این یافته نشان می‌دهد که ویسفاتین، نقش مهمی در تنظیم چاقی نوزاد از طریق شیر مادر دارد. از غلظت ویسفاتین در آغوز برای پیش‌بینی افت وزن نوزاد پس از تولد می‌توان استفاده کرد [۱۱۲، ۱۱۹-۱۲۰].

بحث و نتیجه‌گیری

مقالهٔ حاضر کوشیده است تغییرات سطح هورمون ویسفاتین را در شرایط مختلف بررسی کند. آنچه از بررسی‌های متعدد به‌دست‌آمده است از ارتباط قوی ویسفاتین با بیماری‌های مرتبط با مقاومت به انسولین نظیر دیابت تیپ ۲، دیابت بارداری، پره اکلامپسی، PCOD حمایت می‌کند. علاوه بر آن با انحراف رشد جنین از سیر طبیعی (محدودیت رشد جنین و ماکروزومی)، آغاز پروسهٔ لیبر به واسطهٔ تحریک پاسخ‌های التهابی ارتباط دارد. داده‌ها نشان می‌دهد که ویسفاتین مانند دیگرآدیپوکین‌ها در تنظیم عملکردهای تولید مثلی در جنس ماده نظیر استروئیدوژنز و افزایش تکثیر سلولی با واسطهٔ افزایش IGF-۱ در سلول‌های hGCs ، بهبود کیفیت اووسیت و باروری، افزایش قابل‌توجه میزان رشد جنین و بیان ویسفاتین و VEGF در تخمدان نقش دارد. همچنین در روند اسپرماتوژنز و استروئیدوژنز در جنس نر دخالت دارد. نتایج این مطالعهٔ مروری، مؤید نقش ویسفاتین در تولیدمثل و باروری محسوب می‌شود که برای بررسی نقش دقیق آن در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی تولیدمثل نیاز به مطالعات بیشتری است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از راهنمایی کارشناسان پژوهشی واحد علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس تشکر و قدردانی می‌شود.

تأییدیه اخلاقی: در گزارش نتایج مقالات استفاده شده در مطالعهٔ مروری حاضر اصول اخلاقی رعایت شده است و بدون هیچ سوگیری نتایج گزارش شده‌اند.

تعارض منافع: تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

منابع مالی: مطالعهٔ حاضر بدون حمایت مالی انجام شده است.

References

[1]. Saber Mashhad Taraqi A, Tehranian N. Role of Visfatinin fertility and infertility. Proceedings of theEighthCongress ofInfertility and Reproductive HealthResearch Center. ShahidBeheshtiUniversity of Medical Sciences. 2016. [in Persian]

[2]. Badman M.K, Flier J.S. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism .Gastroenterology. 2007; 132(6):2103-15

[3]. Sonoli S.S, Shivprasad S, Prasad C.V.B, Patil A.B, Desai P.B, Somannavar M.S. Visfatin – a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011; 15(1):9-14.

[4]. Jia S.H, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein O.D, MarshallJ.C. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. J Clin Invest. 2004; 113(9):1318-27.

[5]. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C,Suggs S, McNiece I. Cloning andcharacterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor.Mol Cell Biol. 1994; 14(2):1431-7.

[6]. Rongvaux A, Shea R.J, Mulks M.H,Gigot D, Urbain J, Leo O, AndrisF .Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated inactivated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. Eur J Immunol. 2002; 32(11):3225-34.

[7]. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science. 2005; 307(5708):426-30.

[8]. Morgan S.A, Bringolf J.B, SeidelE.R. Visfatin expression is elevated in normal human pregnancy. Peptides 2008; 29(8):1382-9.

[9]. 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.

[10]. Esplin MS, Fausett MB, Peltier MR, Hamblin S, Silver RM, Branch DW, et al. Whiting.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.

[11]. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Øie E, Dahl A, Michelsen A, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. Circulation. 2007:115(8):972-80

[12]. Hug C, Lodish HF. Visfatin: A New Adipokine. Science 2005; 307(5708):366-7.

[13]. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Nampt/PBEF /Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzymeCell Metab. 2007; 6(5):363-75.

[14]. ImaiS.Dissecting systemic control of metabolism and aging in the NAD World: the importance of SIRT1 and NAMPT-mediated NAD biosynthesis. FEBS Lett. 2011; 585(11):1657-62.
[15]. Rongvaux A, Andris F, Van Gool F, Leo O. Reconstructing eukaryotic NAD metabolism .Bioessays. 2003; 25(7):683-90.
[16]. Pavlová T, Novák J, Bienertová-Vašků J. The role of visfatin (PBEF/Nampt) in pregnancy complications. J Reprod Immunol. 2015; 112:102-10.
[17]. Chen XY, Zhang HS, Wu TC, Sang WW, Ruan Z. Down-regulation of NAMPT expression by miR-182 is involved in tat-induced HIV-1 long terminal repeat (LTR) transactivation.Int J Biochem Cell Biol. 2013; 45(2):292-8.
[18]. Choi SE, Fu T, Seok S, Kim DH, Yu E, Lee KW, et al. Elevated microRNA-34a in obesity reduces NAD^+ levels and SIRT1 activity by directly targeting NAMPT. Aging Cell. 2013; 12(6):1062-72.
[19]. Jieyu H, Chao T, Mengjun L, Shalong W, Xiaomei G, Jianfeng L, et al. Nampt/Visfatin/PBEF: a functionally multi-faceted protein with a pivotal role in malignant tumors.Curr Pharm Des. 2012; 18(37):6123-32.
[20]. Tan B, Young DA, Lu ZH, Wang T, Meier TI, Shepard RL, et al. Pharmacologicalinhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT), an enzymeessential for NAD+ biosynthesis, in humancancer cells: metabolic basis and potential clinical implications. J Biol Chem. 2013; 288(5):3500-11.
[21]. Gomaa SH , Abou Youssif TM, Elmissery M, Elgendy S.Clinical significance of serum adipokine visfatin/eNampt in relation to prostate cancer detection and aggressiveness. Egyptian Journal of Obesity, Diabetes and Endocrinology. 2015; 1(1): 36-42
[22]. Zhou T, Wang T, Garcia JG. Expression of nicotinamidephosphoribosyltransferase-influencedgenespredictsrecurrence-freesurvival in lung and breastcancers. Sci Rep. 2014; 22(4):6107
[23]. Li Y, Li X, Liu KR, Zhang JN, Liu Y, Zhu Y. Visfatin derived from ascites promotes ovarian cancer cell migration through Rho/ROCK signaling-mediated actin polymerization. Eur J Cancer Prev. 2015; 24(3):231-9.
[24]. Tan B, Young DA, Lu ZH, Wang T, Meier TI, Shepard RL, et al. Pharmacological inhibition of nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT), an enzyme essential for NAD+ biosynthesis, in human cancer cells: metabolic basis and potential clinical implications. J Biol Chem. 2013;288(5):3500-11
[25]. Jieyu H, Chao T, Mengjun L, Shalong W, Xiaomei G, Jianfeng L, et al. Nampt/Visfatin/PBEF: a functionally multi-faceted protein with a pivotal role in malignant tumors. Curr Pharm Des. 2012; 18(37): 6123-32.
[26]. Tersigni C, Di Nicuolo F, D'Ippolito S, Veglia M, Castellucci M, Di Simone N. Adipokines: new emerging roles in fertility and reproduction. Obstet Gynecol Surv. 2011; 66(1):47-63.
[27]. Ocón-Grove OM, Krzysik-Walker SM, Maddineni SR, Hendricks GL 3rd, Ramachandran R. NAMPT (visfatin) in the chicken testis: influence of sexual maturation on cellular localization, plasma levels and gene and protein expression. Reproduction. 2010; 139(1):217-26.
[28]. Reverchon M, Cornuau M, Cloix L, Ramé C, Guerif F, Rovère D, et al. Visfatin is expressed in human granulosa cells: regulation by metformin through AMPK/SIRT1 pathways and its role in steroidogenesis. Mol Hum Reprod. 2013; 19(5):313-26.
[29]. Choi KH, Joo BS, Sun ST, Park MJ, Son JB, Joo JK, et al. Administration of visfatin during superovulation improves developmental competency of oocytes and fertility potential in aged female mice. Fertil Steril. 2012; 97:1234-1241.
[30]. Shen CJ, Tsai EM, Lee JN, Chen YL, Lee CH, Chan TF.The concentrations of visfatin in the follicular fluids of women undergoing controlled ovarian stimulation are correlated to the number of oocytes retrieved. Fertil Steril. 2010; 93(6):1844-50.
[31]. Palin MF, Labrecque B, Beaudry D, Mayhue M, Bordignon V, Murphy BD.Visfatin expression is not associated with adipose tissue abundance in the porcine model. Domest Anim Endocrinol. 2008;35(1):58-73.
[32]. Chan TF, Chen YL, Chen HH, Lee CH, Jong SB, Tsai EM. Increased plasmavisfatin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2007; 88(2):401-5.
[33]. Baldani DP, Skrgatic L, Ougouag R. Polycystic Ovary Syndrome: Important Underrecognised Cardiometabolic Risk Factor in Reproductive. Int J Endocrinol. 2015; 2015:786362.
[34]. Sun Y, Wu Z, Wei L, Liu C, Zhu S, Tang S. High-visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome: evidence from a meta-analysis.Gynecol Endocrinol. 2015; 31(10):808-14.
[35]. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, Cuppari C, Salpietro V, Filippelli M, et al. The role of visfatin in pregnancy, complications and procreation. J Pediatr Biochem. 2015; 05(01): 002-007
[36]. 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
[37]. López-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernàndez-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, et al. Serumvisfatin increases with progressive beta-cell deterioration. Diabetes. 2006; 55(10):2871-5.
[38]. Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, Szamatowicz J, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Nikolajuk A, et al.Visfatin in gestational diabetes: serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. Diabetes Res Clin Pract. 2009; 84(1):68-75.
[39]. 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 insuli sensitivity. Clin Chem. 2007; 53(8):1477-83.
[40]. Katwa LC, Seidel ER.Visfatin in pregnancy: proposed mechanism of peptide delivery.Amino Acids. 2009; 37(4):555-8.
[41]. Emre C, Baris B, Hatice A, Suleyman A, Zeki A. Adipocytokines in particular pregnancy disorders. Annals of Clinical and Laboratory Research. 2015; 4(3):41:1-9.
[42]. Kendal-Wright CE, Hubbard D, Bryant-Greenwood GD. Chronic stretching of amniotic epithelial cells increases pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF/visfatin) expression and protects them from apoptosis. Placenta. 2008; 29 (3): 255-65
[43]. Garten A, Petzold S, Körner A, Imai S, Kiess W. Nampt: linking NAD biology, metabolism and cancer. Trends Endocrinol Metab. 2009; 20(3):130-8.
[44]. Cekmez F, Canpolat FE, Cetinkaya M, Aydinöz S, Aydemir G, Karademir F, et al. Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis. Eur Cytokine Netw. 2011; 22 (2): 113-117
[45]. Kover K, Tong PY, Watkins D, Clements M, Stehno-Bittel L, Novikova L, et al. Expression and regulation of Nampt in human islets. PLoS ONE. 2013; 8 (3): e58767
[46]. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, et al. Visfatin in human pregnancy: maternal gestational diabetes vis-à-vis neonatal birthweight. J Perinat Med. 2009; 37 (3): 218-231
[47]. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N, et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. Clin Sci (Lond). 2006; 110 (5): 605-609
[48]. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kim SK, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Erez O, et al. Could alterations in maternal plasma visfatin concentration participate in the phenotype definition of preeclampsia and SGA?. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010; 23 (8): 857-68
[49]. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, Gourgiotis D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. Pediatrics 2007; 119 (6): e1314-e1318
[50]. 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 insuli sensitivity. Clin Chem. 2007;53(8):1477-83.
[51]. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Erez O, Chaiworapongsa T, Mittal P, et al.Maternal plasma visfatin in preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22(8):693-704.

and delivery. Semin. Fetal Neonatal Med. 2006; 11(5): 317–26.
[72]. Wang P, van Greevenbroek MM, Bouwman FG, Brouwers MC, van der Kallen CJ, Smit E, et al. The circulating PBEF/NAMPT/visfatin level is associated with a beneficial blood lipid profile. Pflugers Arch. 2007; 454(6):971-6.
[73]. Smith J, Al-Amri M, Sniderman A, Cianflone K. Visfatin concentration in Asian Indians is correlated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;65(5):667-72
[74]. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin: an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. J Immunol. 2007;178(3):1748-58.
[75]. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull. Bull World Health Organ. 2010; 88(1): 31–8.
[76]. Christiaens I, Zaragoza DB, Guilbert L, Robertson SA, Mitchell BF, Olson DM. Inflammatory processes in preterm and term parturition. J Reprod Immunol. 2008; 79(1):50-7.
[77]. Watari M, Watari H, DiSanto ME, Chacko S, Shi GP, Strauss JF. Pro-inflammatory cytokines induce expression of matrix-metabolizing enzymes in human cervical smooth muscle cells. Am J Pathol. 1999; 154(6): 1755–1762.
[78]. Lappas M. Visfatin regulates the terminal processes of human labour and delivery via activation of the nuclear factor-kB pathway. Mol Cell Endocrinol. 2012; 348(1):128-34.
[79]. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet. 2005; 365 (9461): 785-799
[80]. Zorba E, Vavilis D, Venetis CA, Zournatzi V, Kellartzis D, Tarlatzis BC. Visfatin serum levels are increased in women with preeclampsia: a case-control study.J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25(9):1668-73.
[81]. Duley L.The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol. 2009; 33(3):130-7.
[82]. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. Hypertension. 2008; 51(4):982-8.
[83]. Fasshauer M, Waldeyer T, Seeger J, Schrey S, Ebert T, Kratzsch J, et al. Serum levels of the adipokine visfatin are increased in pre-eclampsia. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 69 (1): 69-73
[84]. Hu W, Wang Z, Wang H, Huang H, Dong M. Serum visfatin levels in late pregnancy and pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87 (4): 413-418
[85]. Ferreira AF, Rezende JC, de Cassia C Oliveira R, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum visfatin at 11–13 weeks' gestation in preeclampsia. J Hum Hypertens. 2013; 27 (4): 261-264
[86]. Milovanov AP, Sidorova IS, Solonitsyn AN, Borovkova EI. Immunohistochemical evaluation of the distribution of vascular endothelial growth factor in the placenta, placental bed in normal pregnancy and in women with preeclampsia [in Russian]. Arkh Patol. 2008; 70 (3): 12-15
[87]. Kim SC, Park MJ, Joo BS, Joo JK, Suh DS, Lee KS. Decreased expressions of vascular endothelial growth factor and visfatin in the placental bed of pregnancies complicated by preeclampsia.J Obstet Gynaecol Res. 2012; 38(4):665-73.
[88]. Romão M, Weel IC, Lifshitz SJ, Peracoli MT. Elevated hyaluronan and extracellular matrix metalloproteinase inducer levels in women with preeclampsia. Arch. Gynecol. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289(3):575-9.
[89]. Fan Y, Meng S, Wang Y, Cao J, Wang C. Visfatin/PBEF/Nampt induces EMMPRIN and MMP-9 production in macrophages via the NAMPT-MAPK (p38, ERK1/2)-NF-κB signaling pathway.Int J Mol Med. 2011; 27(4):607-15.
[90]. Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Kim SK,et al. Maternal and neonatal circulating visfatin concentrations in patients with preeclampsia and small For gestational age neonate. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010; 23(10):1119-28.
[91]. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes—a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. BMC Pregnancy Childbirth. 2012; 12: 23

[52]. 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
[53]. 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.
[54]. Mumtaz S, AlSaif S, Wray S, Noble K. Inhibitory effect of visfatin and leptin on human and rat myometrial contractility. Life Sci. 2015; 125: 57-62.
[55]. Astern JM, Collier AC, Kendal-Wright CE. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF/NAMPT/visfatin) and vascular endothelial growth factor (VEGF) cooperate to increase the permeability of the human placental amnion. Placenta. 2013; 34(1):42-9.
[56]. Valsamakis G, Papatheodorou DC, Margeli A, Bakoulas V, Kapantais E, Papassotiriou I, et al . First trimester maternal BMI is a positive predictor of cord blood c-peptide levels while maternal visfatin levels is a negative predictor of birth weight. Hormones (Athens). 2014;13(1):87-94.
[57]. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Mitchell. Cytokines, prostaglandins and parturition—a review. Placenta 2003;24 Suppl A:S33-46.
[58]. Millar LK, Stollberg J, DeBuque L, Bryant-Greenwood G. Fetal membrane distention: determination of the intrauterine surface area and distention of the fetal membranes preterm and at term. Am J Obstet Gynecol. 2000; 182 (1 Pt 1):128-34.
[59]. Saito S, Kasahara T, Kato Y, Ishihara Y, Ichijo M. Elevation of amniotic fluid interleukin 6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. Cytokine. 1993; 5(1):81-8.
[60]. 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.
[61]. Cekmez F, Pirgon O, Tanju A, Ipcioglu OM.Cord plasma concentrations of visfatin, adiponectin and insulin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight.Int J Biomed Sci. 2009; 5(3): 257–260.
[62]. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, Garibay-Tupas J, Samal B, Bryant-Greenwood GD.Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. J Mol Endocrinol 2001; 26(2):107-17.
[63]. Nemeth E, Millar LK, Bryant-Greenwood G.Fetal membrane distention: II. Differentially expressed genes regulated by acute distention in vitro. Am J Obstet Gynecol. 2000; 182(1 Pt 1):60-7.
[64]. 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: 60–5.
[65]. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M, Tönessen P, Faber R, Stepan H. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66(3):434-9.
[66]. Marseglia L, Fiamingo C, Gitto E, Aversa S, Mamì C, Pasaniti I, et al. Visfatin in pregnancy and perinatal period. Bi-monthly Journal of Pediatrics (THE CHILD), 2013; 1(1):0
[67]. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Boutsikou M, Kouskouni E, Hassiakos D, Gourgiotis D. Perinatal circulating visfatin levels in intrauterine growth restriction. Pediatrics. 2007; 119(6): 1314–1318.
[68]. Harrington TA, Thomas EL, Frost G, Modi N, Bell JD. Distribution of adipose tissue in the newborn. Pediatr Res. 2004; 55(3): 437–41.
[69]. López-Bermejo A, de Zegher F, Díaz-Silva M, Vicente MP, Valls C, Ibáñez L. Cord serum visfatin at term birth: maternal smoking unmasks the relation to foetal growth. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;68(1):77-81.
[70]. Meral C, Cekmez F, Pirgon O, Tanju A, Ipcioglu M, Karademir F, et al. Relationship between serum visfatin, adiponectin, and insulin sensitivity markers in neonates after birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011; 24(1): 166–70.
[71]. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour

[92]. 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(6):1595-9.
[93]. Stephens JM, Vidal-Puig AJ. An update on visfatin/pre-B-cell colony enhancing factor, an ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity. Curr Opin Lipidol. 2006; 17(2): 128–31.
[94]. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity an d diabetes? Trends Mol Med 2005;11(8):344-7.
[95]. Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O, et al. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43(4):548-9.
[96]. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(1): 295–299
[97]. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck SM, Szosland K, Bienkiewicz M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes: a comparative study across various degrees of glucose tolerance. Diabetologia. 2007; 50: 1033–7.
[98]. Chan TF, Chen YL, Lee CH, Chou FH, Wu LC, Jong SB, et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. J Soc Gynecol Investig. 2006; 13: 364–67.
[99]. Haider DG, Handisurya A, Storka A, Vojtassakova E, Luger A, Pacini G, et al. Visfatin response to glucose is reduced in women with gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007; 30(7):1889-91.
[100]. Ferreira A, Rezende J, Vaikousi E, Akolekar R, Nicolaides K. Maternal serum visfatin at 11–13 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. Clin Chem, 2011; 57(4):609-1
[101]. Rezvan N, Hosseinzadeh-Attar MJ, Masoudkabir F, Moini A, Janani L, Mazaherioun M. Serum visfatin concentrations in gestational diabetes mellitus and normal pregnancy.Arch Gynecol Obstet. 2012; 285(5):1257-62.
[102]. Zhaoxia L, Ying W, Danqing C. Changes in visfatin levels after oral glucose tolerance test in women with gestational diabetes mellitus.Diabetes Res Clin Pract. 2012; 96(3):e76-9.
[103]. Kim HR, Han RX, Diao YF, Park CS, Jin DI. Epigenetic characterization of the PBEF and TIMP-2 genes in the developing placentae of normal mice.B Rep. 2011; 44(8):535-40.
[104]. Butte NF, Hopkinson JM, Mehta N, Moon JK, Smith EO. Adjustments in energy expenditure and substrate utilization during late pregnancy and lactation.Am J Clin Nutr. 1999; 69(2):299-307.
[105]. Shen CJ, Wang SH, Lee CH, Chan TF. Breastfeedingeffects on visfatinlevels in postpartumwomen. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015; 54(3):217-20.
[106]. Villegas R, Gao YT, Yang G, Li HL, Elasy T, Zheng W, et al. Duration of breast-feeding and the incidence of type 2 diabetes mellitus in the Shanghai Women's Health Study.Diabetologia. 2008; 51(2):258-66.
[107]. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes.JAMA. 2005; 294(20):2601-10.
[108]. Diniz JM, Da Costa TH. Independent of body adiposity, breast-feeding has a protective effect on glucose metabolism in young adult women. Br J Nutr. 2004; 92(6):905-12.
[109]. McManus RM, Cunningham I, Watson A, Harker L, Finegood DT. Finegood. Beta-cell function and visceral fat in lactating women with a history of gestational diabetes.Metabolism. 2001; 50(6):715-9.
[110]. Gunderson EP, Lewis CE, Wei GS, Whitmer RA, Quesenberry CP, Sidney S. Lactation and changes in maternal metabolic risk factors.Obstet Gynecol. 2007; 109(3):729-38.
[111]. Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Gourgiotis D, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D. Blood visfatin concentrations in normal full-term pregnancies.Acta Paediatr. 2007; 96(4):526-9.
[112]. Bienertová-Vašků J, Bienert P, Zlámal F, Tomandl J, Tomandlová M, Dostálová Z, et al.Visfatin is secreted into the breastmilk and is correlated with weightchanges of the infantafter the birth. Diabetes Res Clin Pract. 2012; 96(3):355-61.
[113]. Yonezawa T, Haga S, Kobayashi Y, Takahashi T, Obara Y. Visfatin is present in bovine mammary epithelial cells, lactating mammary gland and milk, and its expression is regulated by cAMP pathway.EBS Lett. 2006; 580(28-29):6635-43
[114]. Choi KM, Kim JH, Cho GJ, Baik SH, Park HS, Kim SM .Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. Eur J Endocrinol. 2007; 157(4):437-42.
[115]. Haus JM, Solomon TP, Marchetti CM, O'Leary VB, Brooks LM, Gonzalez F, et al. Decreased visfatin after exercise training correlates with improved glucose tolerance.Med Sci Sports Exerc. 2009; 41(6):1255-60.
[116]. de Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O, Romero E. Effect of a hypocaloric diet on serum visfatin in obese non-diabetic patients.Nutrition. 2008; 24(6):517-21.
[117]. García-Fuentes E, García-Almeida JM, García-Arnés J, García-Serrano S, Rivas-Marín J, Gallego-Perales JL, et al. Plasma visfatin concentrations in severely obese subjects are increased after intestinal bypass.Obesity (Silver Spring). 2007; 15(10):2391-5.
[118]. Botella-Carretero JI, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, Peromingo R, San Millán JL, Escobar-Morreale HF.The increase in serum visfatin after bariatric surgery in morbidly obese women is modulated by weight loss, waist circumference, and presence or absence of diabetes before surgery.Obes Surg. 2008;18(8):1000-6.
[119]. Tehranian N,Saber Mashhad taraqi A, Pourali roudbaneh Sh, Esmailzade MS. Review of adipokines (Nesfatin1 –visfatin-Apelin) in the regulation of metabolic and reproductive. Tehran:ؚ Da. 1393. 128-130 [in Persian]
[120]. Saber Mashhad taraqi A, Tehranian N. Relationship between the maternal serum visfatin levels and weight gain in pregnancy and mother and infant anthropometric status Up to one year after delivery. Tarbiat Modares University; 2016.

Role of Visfatin in Fertility and Reproduction: A Review Study

Ashraf Saber[1], Najmeh Tehranian[2*], Shiva Pourali Roudbaneh[3], Matin Sadat Esmailzade[4]

1. M.Sc in Midwifery, Department of Midwifery, Bojnurd Faculty of Nursing & Midwifery, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran. ORCID: 0000-0003-1887-9140
2. Assistant Professor, Reproductive Health & Midwifery Department, Medical Sciences Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. ORCID: 0000-0002-2137-5333
3. M.Sc. in Midwifery, Department of Midwifery, School of Nursing, Midwifery and Paramedicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran
4. M.Sc. in Midwifery, Department of Midwifery, School of Nursing, Midwifery and Paramedicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Abstract

Background Adipose tissue communicates with other central organs and the environment through the synthesis and release of substances called adipokines. Visfatin is an adipocytokine and a polyotropic protein whose function acts not only as an enzyme, but as an adipocytokine, a growth factor, and cytokine as well. Over the past few years, new roles have emerged for visfatin in terms of fertility and reproduction. The purpose of the present study is to summarize the current knowledge on this subject.

Methods In the present study, 137 full-text and short articles were obtained and reviewed through the electronic search by entering the relevant key words in Sciencedirect, Pubmed, Google scholar, Google published from 1993 to 2016.

Results The results of several studies support the strong association of visfatin with insulin resistance-related diseases such as type 2 diabetes, gestational diabetes, preeclampsia, and PCOD. In addition, with the deviation of embryo development from its natural course (embryo growth limitation and macrosomia), the initiation of labor is associated with sexual maturation (spermatogenesis) in males and the increase in the number and quality of oocytes in people with PCOD undergoing infertility treatment through stimulating inflammatory responses.

Conclusion The results of this review report confirm the role of visfatin in fertility and reproduction. Further research to understand the relationship between visfatin and fertility disorders and pregnancy complications is needed in order to find possible medical treatments.

Received: 2018/01/23
Accepted: 2018/05/04

Keywords: fertility, reproduction, visfatin