

Trabajos Originales

ADIPONECTINA PLASMÁTICA EN PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Elvia Peña-Paredes.

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad "Dr. Nerio Beloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

RESUMEN

Antecedentes: La adiponectina, una de las proteínas específicas del tejido adiposo, se ha considerado que mejora la sensibilidad a la insulina, inhibe la inflamación vascular y tiene efectos antiaterogénicas, ya que se correlacionan negativamente con la obesidad y dislipidemia. **Objetivo:** Comparar las concentraciones de adiponectina plasmática en eclámpticas, preeclámpticas y embarazadas normotensas. **Método:** Se incluyeron 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia severa (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similar con los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas sanas (grupo D). Solo se incluyeron pacientes nulíparas. Las muestras de sangre se recolectaron antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico para la determinación de adiponectina plasmática. **Resultados:** Los valores más bajos de adiponectina se observaron en el grupo de pacientes eclámpticas junto con las preeclámpticas severas. Se encontraron valores más altos en las preeclámpticas leves. Los grupos en estudio presentaron valores de adiponectina significativamente inferiores que los controles ($p < 0,05$). El análisis de regresión lineal, mostró que los factores que afectaban significativamente la concentración plasmática de adiponectina fueron: conteo de plaquetas, ácido úrico y proteinuria en 24 horas ($p < 0,05$). **Conclusión:** Las pacientes eclámpticas y preeclámpticas presentan concentraciones de adiponectina plasmática más bajas que las embarazadas normotensas y es posible que esta disminución puede contribuir a la resistencia a la insulina y a la aterogénesis acelerada observada en la preeclampsia.

PALABRAS CLAVE: *Adiponectina, preeclampsia, eclampsia*

SUMMARY

Background: Adiponectin, a specific protein from adipose tissue, is considered that improves the sensibility to insulin, inhibits vascular inflammation and has antiatherogenic effects, cause it correlate negatively with obesity and dyslipidemia. **Objective:** To compare plasma adiponectin concentrations in eclamptic, preeclamptic and normotensive pregnant women. **Method:** There were included 30 patients with mild preeclampsia (group A), 30 patients with severe preeclampsia (group B) and 30 patients with eclampsia (group C). A control group was selected for having similar age and body mass index to studied groups and consisted in 35 healthy pregnant women (group D). There were included only nuliparous patients. Blood samples were collected in all patients before delivery and in studied groups immediately after diagnosis for plasma adiponectin determination. **Results:** Lower values of adiponectin were observed in eclamptic patients together with severe preeclamptic patients. Higher values were found in mild preeclamptic patients. Studied groups presented significant lower values of adiponectin compared with controls ($p < 0.05$). Linear regression analysis, found that factors who affected significantly plasma adiponectin concentrations were: platelet count,

uric acid and 24-hour proteinuria. *Conclusion:* The findings of this research showed that eclamptic and pre-eclamptic patients had lower plasma adiponectin concentrations than normotensive pregnant women and it is possible that this lower concentration can contribute to insulin resistance and accelerated atherogenesis observed in preeclampsia.

KEY WORDS: *Adiponectin, preeclampsia, eclampsia*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hipertensión inducida por el embarazo es una condición enigmática, pero se ha sugerido que la alteración de la invasión del trofoblasto y la remodelación de las arterias espirales contribuyen a la patogénesis del síndrome (1). Por lo que la reducción de la circulación útero-placentaria produce hipoxia placentaria, lo cual puede llevar a la liberación de diferentes sustancias, incluyendo citocinas y formas reactivas de oxígeno, las cuales pueden iniciar la disfunción vascular y endotelial, presentándose como una respuesta inflamatoria materna sistémica (2).

La preeclampsia comparte muchos hallazgos fisiopatológicos con la aterosclerosis. La disfunción de las células endoteliales se ha identificado como la vía común final en la patogénesis de la preeclampsia. El origen esta disfunción endotelial es desconocido, pero en años recientes el posible papel de los factores genéticos, mecanismos e inmunes han producido un gran interés (3,4). Durante el embarazo, ocurren cambios en la fisiología materna para acomodar al nuevo ser en crecimiento y son más evidentes en el sistema cardiovascular. El volumen sanguíneo y el gasto cardíaco se duplican. Estos incrementos ocurren en el segundo trimestre y permanecen elevados hasta después del parto. La presión sanguínea durante todo el embarazo permanece baja, secundario a la reducción de la resistencia periférica (5). Sin embargo, en la preeclampsia, la resistencia periférica total se incrementa, ocasionando que la presión sanguínea se eleve. Muchas hormonas producidas por los adipocitos juegan un papel importante en los procesos inflamatorios y ateroscleróticos (6) y su efecto en la disfunción endotelial, resistencia a la insulina e inflamación son hechos reconocidos en la preeclampsia (7,8).

La adiponectina, una de las proteínas específicas del tejido adiposo, se ha considerado que mejora la sensibilidad a la insulina, inhibe la inflamación vascular y tiene efectos antiaterogénicos en mujeres no embarazadas (9). En contraste con otras hormonas producidas por el tejido adiposo (conocidas en forma colectiva como adipocitocinas), las

concentraciones de adiponectina se correlacionan negativamente con la obesidad (10) y dislipidemia (11). Las bajas concentraciones de adiponectina en sangre son consideradas un factor de riesgo para hipertensión (12).

Además de las propiedades sobre la sensibilidad a la insulina, esta adipocitocina tiene efectos protectores contra la aterosclerosis, ya que suprime la transformación de macrófagos a células espumosas (9) e inhibe la expresión y actividad de los receptores de clase A de los macrófagos (13). Más aún, la aterosclerosis que se produce en ratones con ausencia de apolipoproteína E puede ser prevenida en el 30% de los casos con el uso de adiponectina humana (14). Varios informes han reportado las propiedades antiinflamatorias de la adiponectina, incluyendo la supresión de la producción de citocinas proinflamatorias en los macrófagos, como el factor de necrosis tumoral alfa (15), interferón gamma y la interleucina 6 (16). La adiponectina puede ejercer sus efectos antiinflamatorios evitando la activación del factor de transcripción nuclear NF-kappaB (17). Recientemente se ha reportado que la adiponectina estimula la angiogénesis in vivo e in vitro (18-20).

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de adiponectina en eclámpticas, preclámpticas y embarazadas normotensas.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio de casos y controles se realizó en el servicio de Obstetricia del Hospital Central "Dr. Urquinaona" en Maracaibo, Venezuela, de enero del 2006 a febrero del 2008. El comité de ética del hospital aprobó el estudio. Se incluyeron 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia severa (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similar con los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas sanas (grupo D). Solo se incluyeron pacientes nulíparas.

La preeclampsia leve se definió como la presión arterial sistólica de 140 mm de Hg o más o presión arterial diastólica de 90 mm de Hg o más confirma-

da por 6 o más horas de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 horas, o 1 a 2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La preeclampsia severa se definió si la presión arterial diastólica por encima de 110 mm de Hg o presión arterial sistólica de 160 mm de Hg o más, junto con 3 cruces de proteinuria en un examen cualitativo o por lo menos 3 g en una muestra de orina de 24 horas, presencia de cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal, oliguria (menos de 500 mL/24 horas), hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones séricas de creatinina (mayor de 1,0 mg/dl), trombocitopenia (menos de 150.000 mm³) y elevación de las concentraciones de las transaminasas después de las 20 semanas de gestación. La eclampsia se definió como la aparición de convulsiones o coma en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso. Los criterios de exclusión fueron antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente, enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus y embarazo múltiple.

Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico, fueron centrifugadas por 10 minutos a 2.500 rpm y el plasma fue separado y almacenado a -70°C hasta el momento de la medición. Las concentraciones de adiponectina se midieron utilizando una prueba comercial tipo ELISA que solo mide la adiponectina monomérica. El anticuerpo primario es un anticuerpo monoclonal de ratón anti-adiponectina humana.

Los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron de 5 y 7%, respectivamente.

Los datos se presentan como valores promedios \pm desviación estándar. El análisis estadístico entre los grupos se realizaron con la prueba de ANOVA con post prueba de Dunnett para comparar las características demográficas, el promedio de presión arterial y las concentraciones de adiponectina entre los grupos, tomando como controles a las normotensas sanas. Los coeficientes de correlación entre la adiponectina y los parámetros de laboratorio se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Las características generales de las pacientes de los cuatro grupos se muestran en el Tabla I. No hubo diferencias significativas en la edad materna y el índice de masa corporal entre los controles y los grupos en estudio. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional entre el grupo los grupos B y C comparado con los controles ($p < 0,05$). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los tres grupos de estudio con respecto al peso de los recién nacidos ($p < 0,05$).

En el Tabla II se muestra los valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica. Se observaron diferencias estadísticas de los tres grupos en estudio comparado con los controles ($p < 0,05$).

Las concentraciones de adiponectina en cada uno de los grupos se muestran en el Tabla III. Los

Tabla I
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS GRUPOS ESTUDIO Y CONTROL

Variables	Grupo A PE leve (n = 30)	Grupo B PE severa (n = 30)	Grupo C Eclampsia (n = 30)	Grupo D Control (n = 30)
Edad materna (años)	20,40 \pm 2,23	20,17 \pm 2,56	21,67 \pm 3,24	21,37 \pm 1,81
Edad gestacional (semanas)	37,03 \pm 1,78	34,17 \pm 1,39*	34,73 \pm 1,98*	37,67 \pm 1,78
IMC (kg/m ²)	27,93 \pm 1,18	27,41 \pm 1,22	27,17 \pm 0,87	27,65 \pm 0,82
Peso RN (kg)	2,84 \pm 0,29*	2,31 \pm 0,35*	2,04 \pm 0,30*	3,25 \pm 0,46

PE: preeclampsia. IMC: índice masa corporal. RN: recién nacido. * $p < 0,05$ comparado con los controles

valores más bajos se observaron en el grupo de pacientes eclámpicas ($4,82 \pm 0,87$ ng/ml) junto con las preeclámpicas severas ($5,14 \pm 0,47$ ng/ml). Se encontraron valores más altos en las preeclámpicas leves ($7,19 \pm 1,94$ ng/ml). Los grupos en estudio presentaron valores de adiponectina significativamente inferiores que los controles ($12,31 \pm 2,41$ ng/ml; $p < 0,05$).

Las pacientes con preeclampsia severa presentaron las mayores concentraciones de hemoglobina de los 4 grupos estudiados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa comparada con los controles ($p < 0,05$). Las preeclámpicas severas y las eclámpicas presentaron valores más altos de transaminasas, deshidrogenasa láctica y ácido úrico comparado con los controles ($p < 0,05$; Tabla III).

Tabla II
PROMEDIO DE PRESIÓN ARTERIAL DE GRUPOS ESTUDIO Y CONTROL

Presión arterial	Grupo A PE leve (n = 30)	Grupo B PE severa (n = 30)	Grupo C Eclampsia (n = 30)	Grupo D Control (n = 30)
Sistólica (mm Hg)	$136,01 \pm 6,78^*$	$152,37 \pm 7,77^*$	$142,30 \pm 13,31^*$	$104,92 \pm 6,59$
Diastólica (mm Hg)	$97,65 \pm 5,06^*$	$110,34 \pm 6,07^*$	$112,34 \pm 6,97^*$	$73,95 \pm 7,71$

PE: preeclampsia. * $p < 0,05$ comparado con los controles.

Tabla III
PARÁMETROS DE LABORATORIO GRUPOS ESTUDIO Y CONTROL

Laboratorio	Grupo A PE leve (n = 30)	Grupo B PE severa (n = 30)	Grupo C Eclampsia (n = 30)	Grupo D Controles (n = 30)
Hemoglobina, g/dL	$10,3 \pm 1,0$	$11,9 \pm 1,6^*$	$9,4 \pm 0,9$	$10,1 \pm 1,5$
Plaquetas, $\times \text{mm}^3$	$199.000 \pm 29.914^*$	$149.000 \pm 41.262^*$	$138.343 \pm 28.945^*$	252.000 ± 32.335
AST, UI/dL	$31,3 \pm 10,0$	$133,1 \pm 46,3^*$	$170,7 \pm 60,3^*$	$23,8 \pm 5,1$
ALT, UI/dL	$20,8 \pm 5,0$	$148,4 \pm 46,9^*$	$137,9 \pm 33,1^*$	$18,9 \pm 0,4$
LDH, UI/dL	$614,8 \pm 97,6$	$1169,3 \pm 181,1^*$	$1733,8 \pm 641,2^*$	$531,8 \pm 64,0$
Creatinina, mg/dL	$0,8 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0,3^*$	$0,7 \pm 0,2$
Acido úrico, mg/dL	$5,9 \pm 1,1^*$	$7,1 \pm 1,5^*$	$8,6 \pm 0,9^*$	$3,6 \pm 0,4$
Proteinuria, g/24 h	$1,7 \pm 0,6^*$	$4,6 \pm 0,8^*$	$6,2 \pm 1,1^*$	$0,2 \pm 0,1$
Adiponectina, ng/mL	$7,19 \pm 1,94^*$	$5,14 \pm 0,47^*$	$4,82 \pm 0,87^*$	$12,31 \pm 2,41$

PE: preeclampsia. * $p < 0,05$ comparado con los controles

Los niveles promedio de plaquetas fueron significativamente menores en los 3 grupos de estudio comparado con los controles ($p < 0,05$).

Al correlacionar las concentraciones de adiponectina con los diferentes parámetros de laboratorio, se observó una correlación positiva y significativa con la concentración de plaquetas ($r = 0,642$; $p < 0,05$) y correlación negativa y significativa con ácido úrico ($r = -0,755$; $p < 0,05$); proteinuria en 24 horas ($r = -0,744$; $p < 0,05$), alanino-aminotransaminasa ($r = -0,655$; $p < 0,05$), aspartato-aminotransaminasa ($r = -0,612$; $p < 0,05$) y deshidrogenasa láctica ($r = -0,560$; $p < 0,05$). El análisis de regresión lineal (Tabla IV), mostró que los factores que afectaban significativamente la concentración plasmática de adiponectina eran: conteo de plaquetas, concentración de ácido úrico y proteinuria en 24 horas ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación demuestran que las pacientes eclámpicas y preeclámpicas tienen concentraciones plasmáticas de adipo-

nectina más bajas comparado con las pacientes normotensas. También se demostró que las concentraciones de adiponectina se correlacionan en forma positiva con la concentración de plaquetas y en forma negativa con el ácido úrico, la proteinuria en 24 horas, las aminotransaminasas y la deshidrogenasa láctica. Estos resultados demostrarían que las alteraciones observadas en la preeclampsia pueden estar mediadas por la adiponectina.

La adiponectina es miembro de un creciente grupo de proteínas secretadas por el tejido adiposo. Descubierta en los años 90, es una proteína plasmática que es producida por el tejido adiposo y que circula a muy altas concentraciones (21-24). En contraste con otras adipocitocinas, las concentraciones plasmáticas de adiponectina son paradójicamente más altas en sujetos obesos que en sujetos delgados. Más aún, la reducción del peso es acompañada por un incremento en las concentraciones plasmáticas de adiponectina (25,26), lo cual sugiere que el tejido adiposo inhibe la producción de adiponectina.

El segundo trimestre del embarazo es un estado fisiológico de resistencia a la insulina, el cual está caracterizado por hiperinsulinemia y alteraciones lipídicas. Este estado de resistencia a la insulina es exacerbado por la preeclampsia, junto a un aumento en la reactividad inflamatoria sistémica y disfunción endotelial. La adiponectina tiene marcados efectos sensibilizantes de la insulina, antiinflamatorios y antiaterogénicos. Al mismo tiempo, la adiponectina está disminuida en la preeclampsia lo cual puede producir alteraciones en la sensibilidad de la insulina (27-30). Por otra parte, las bajas concentraciones de adiponectina pueden favorecer los procesos inflamatorios alterando tanto la expresión de las moléculas de adhesión sobre las células endoteliales como la producción de citocinas por las células inmunes (9,17).

Se ha reportado que las pacientes con preeclampsia tienen concentraciones más bajas de adiponectina que las embarazadas normotensas (12). Ouyang y cols (31) demostraron, al igual que la presente investigación, que existen alteraciones en las concentraciones de adiponectina plasmática en las preeclámpicas y que las concentraciones estaban asociadas a la severidad de la enfermedad. Cortellazi y cols (32) y Suwaki y cols (33) también observaron que las concentraciones de adiponectina eran menores en pacientes con preeclampsia que en embarazadas normales. También se ha reportado una fuerte asociación entre las bajas concentraciones de adiponectina y el riesgo de preeclampsia, por lo que se ha considerado que podría tener un papel predictor en los síndromes inducidos por el

Tabla IV
ANÁLISIS DE REGRESIÓN ENTRE LAS
CONCENTRACIONES DE ADIPONECTINA Y
LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO

Laboratorio	Cambio de las concentraciones de adiponectina por variación de las variables independientes	Valor p
Hemoglobina	-0,155	NS
Plaquetas	0,00001	<0,05
AST	0,008	NS
ALT	-0,004	NS
LDH	0,001	NS
Creatinina	0,454	NS
Ácido úrico	-0,647	<0,05
Proteinuria	-0,716	<0,05

NS: no significativo.

embarazo y, en especial, en la preeclampsia. Sin embargo, otras investigaciones no apoyan los resultados de esta investigación (6,33-37).

A diferencia de los resultados encontrados en este estudio, otros dos (34,35) demostraron que las preeclámpticas tienen concentraciones más altas de adiponectina que las embarazadas normotensas, mientras que una más reciente confirma que las concentraciones de adiponectina aumentan en la preeclampsia (6). Por lo que parece que las concentraciones de adiponectina varían ampliamente en las preeclámpticas y en las embarazadas normotensas (35). Ramsay y cols (36) reportaron la elevación de las concentraciones de adiponectina en las preeclámpticas comparado con los controles y sugirieron que la liberación de adiponectina durante el embarazo puede ser una respuesta fisiológica para reducir la acumulación de grasa en las preeclámpticas para disminuir el daño endotelial.

Suwaki y cols (33) también reportaron que las preeclámpticas con sobrepeso tenían concentraciones más bajas de adiponectina que las preeclámpticas con peso normal. Debido a que la adiponectina es una proteína plasmática específica del tejido adiposo, las concentraciones de adiponectina pueden estar asociadas con el índice de masa corporal (38). Se ha observado un incremento de 2 a 4 veces en el riesgo de preeclampsia en las pacientes obesas (20). Un meta-análisis del índice de masa corporal y la preeclampsia demostró que el riesgo se doblaba cada 5 a 7 kg/m² de incremento en el índice de masa corporal (38). Por lo que en este estudio se hizo una selección estricta de los casos y los controles para limitar los efectos de confusión de este factor.

Hasta la fecha, no se conoce ninguna investigación que suministre datos sobre las concentraciones de adiponectina en pacientes con eclampsia. Los resultados de esta investigación demuestran que las preeclámpticas severas y las eclámpticas presentaron concentraciones significativamente inferiores de adiponectina comparado con las embarazadas normotensas. Este hallazgo podría ser explicado porque, aunque la eclampsia es un cuadro más severo que la preeclampsia, los cambios fisiopatológicos de ambos cuadros clínicos son similares.

Es posible que la disminución de las concentraciones de adiponectina en las eclámpticas y preeclámpticas este asociada con la disfunción endotelial (39). Más aún, esta disminución de las concentraciones puede contribuir a la resistencia a la insulina y a la aterogénesis acelerada observada en la preeclampsia (12). Entre las posibles explicaciones para estos hallazgos en la presente investigación con respecto a las diferentes investigaciones previas po-

drían ser que debido a que la adiponectina es secretada por orina, la disfunción renal puede incrementar sus concentraciones séricas (40). Por lo tanto, las pacientes con afección renal severa tendrían mayores concentraciones de adiponectina (20,40,41). Pero los hallazgos de esta investigación demuestran que las concentraciones de adiponectina presentan correlaciones negativas con las concentraciones séricas de ácido úrico y la proteinuria en 24 horas en las pacientes con preeclampsia y eclampsia. No se describió ningún caso de insuficiencia renal aguda entre las pacientes estudiadas. Esta relación debe ser investigada en forma más extensa.

Otra posibilidad para la disminución de las concentraciones de adiponectina es la disminución de su síntesis, la cual es inhibida por el incremento en los corticosteroides, actividad simpática y producción de citocinas proinflamatorias que se observan en la preeclampsia (42). La resistencia a la insulina, obesidad, hiperlipidemia y una respuesta inflamatoria exagerada se asocian con bajas concentraciones de adiponectina en no embarazadas. La preeclampsia y la eclampsia están asociadas con las condiciones antes descritas. Aunque los informes sobre las concentraciones de adiponectina en la preeclampsia son paradójicos y controversiales, la adiponectina es un potencial e interesante marcador bioquímico.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos de esta investigación demuestran que las pacientes eclámpticas y preeclámpticas presentan concentraciones de adiponectina plasmática más bajas que las embarazadas normotensas y que las alteraciones observadas en la preeclampsia podrían estar mediadas por la adiponectina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lim K, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M, Bass K, Chun S, *et al.* Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol* 1997;151:1809-18.
2. Redman C, Sacks G, Sargent I. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
3. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol* 2007;29:151-62.
4. Contreras F, Martínez J, Fouilloux C, Colmenares Y, Guevarra E, Torres D, *et al.* Endotelio y trastornos hipertensivos en el embarazo. *Rev Fac Med (Caracas)* 2002;25:121-9.
5. Baumwell S, Karumanchi S. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 2007;106:c72-81.

6. Takemura Y, Osuga Y, Koga K, Tajima T, Hirota Y, Hirata T, *et al.* Selective increase in high molecular weight adiponectin concentration in serum of women with pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2007;73:60-5.
7. Roberts J. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5-15.
8. Roberts J, Gammill H. Insulin resistance in pre-eclampsia. *Hypertension* 2006; 47:341-2.
9. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, *et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100: 2473-6.
10. 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.
11. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefujii S, *et al.* Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:871-6.
12. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Benedetto A, Jasonni V. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders. *Obstet Gynecol* 2005;106:340-4.
13. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, *et al.* Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-63.
14. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M, *et al.* Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002;106:2767-70.
15. Wulster-Radcliffe M, Ajuwon K, Wang J, Christian J, Spurlock M. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316:924-9.
16. Wolf A, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:630-5.
17. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, *et al.* Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-301.
18. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T, *et al.* Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 2004;279:1304-9.
19. Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sato K, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J Biol Chem* 2004;279:28670-4.
20. Nien J, Mazaki-Tovi S, Romero R, Erez O, Kusanovic J, Gotsch F, *et al.* Adiponectin in severe preeclampsia. *J Perinat Med* 2007;35:503-12.
21. Hu E, Liang P, Spiegelman B. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 1996;271:10697-703.
22. 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* 1996;221:286-9.
23. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura N, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem* 1996;120:803-12.
24. Scherer P, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish H. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-9.
25. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, *et al.* Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799-804.
26. Yang W, Lee W, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao C. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
27. Solomon C, Seely E. Hypertension in pregnancy: a manifestation of insulin resistance syndrome. *Hypertension* 2001;37:232-9.
28. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker J, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;87:1563-8.
29. Sattar N, Ramsay J, Crawford L, Cheyne H, Greer I. Classic and novel risk factor parameters in women with a history of pre-eclampsia. *Hypertension* 2003;42:39-42.
30. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Sivan E. Adiponectin and human pregnancy. *Curr Diab Rep* 2005;5:278-81.
31. Ouyang Y, Chen H, Chen H. Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2007;98:110-4.
32. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, *et al.* Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:447-53.
33. Suwaki N, Masuyama H, Nakatsukasa H, Masumoto A, Sumida Y, Takamoto N, *et al.* Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1687-92.
34. Lu D, Yang X, Wu Y, Wang H, Huang H, Dong M. Serum adiponectin, leptin and soluble leptin receptor in pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95:121-6.
35. Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2005;65:65-75.
36. Ramsay J, Jamieson N, Greer I, Sattar N. Paradoxical elevation in adiponectin concentrations in women with preeclampsia. *Hypertension* 2003;42:891-4.
37. Hendler I, Blackwell S, Mehta S, Whitty J, Russell E, Sorokin Y, *et al.* The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:979-83.
38. O'Brien T, Ray J, Chan W. Maternal body mass index

- and the risk of pre-eclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14:368-74.
39. Shinohara K, Wakatsuki A, Watanabe K, Ikenoue N, Fukaya T. Plasma adiponectin concentrations in women with pre-eclampsia. *Hypertension* 2004;43: e17.
 40. Koshimura J, Fujita H, Narita T, Shimotomai T, Hosoba M, Yoshioka N, *et al.* Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;316:165-9.
 41. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto F, Cutrupi S, Parlongo S, *et al.* Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:134-41.
 42. Schobel H, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder R. Preeclampsia: a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996;335:1480-5.
-