



ORIGINAL

## Adiponectina sérica y presión arterial en preeclámpticas y eclámpticas

E. Reyna-Villasmil\*, J. Mejia-Montilla, N. Reyna-Villasmil, J. Santos-Bolívar, D. Torres-Cepeda y E. Peña-Paredes

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

Recibido el 5 de agosto de 2008; aceptado el 10 de septiembre de 2008

### PALABRAS CLAVE

Preeclampsia;  
Eclampsia;  
Adiponectina;  
Hipertensión

### Resumen

**Objetivo:** establecer las concentraciones de adiponectina en eclámpticas, preeclámpticas y embarazadas normotensas, y comparar los valores de presión arterial de acuerdo con las concentraciones séricas.

**Material y métodos:** se incluyeron 30 sujetos con preeclampsia leve (grupo A), 30 sujetos con preeclampsia grave (grupo B) y 30 sujetos con eclampsia (grupo C). El grupo control se seleccionó por tener edad e índice de masa corporal similar a los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas sanas (grupo D). Las muestras de sangre para determinar las concentraciones de adiponectina sérica se recogieron en todas las mujeres antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico.

**Resultados:** se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional entre los grupos B y C comparados con el grupo control ( $p < 0,05$ ). Las concentraciones más bajas de adiponectina se observaron en los grupos B y C. Se encontraron concentraciones más altas en el grupo A. Los grupos en estudio presentaron concentraciones de adiponectina significativamente inferiores que las del grupo control (grupo D:  $p < 0,05$ ). Al correlacionar las concentraciones de adiponectina con los valores de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica se observó una correlación negativa fuerte y significativa ( $p < 0,05$ ).

**Conclusión:** las eclámpticas y preeclámpticas presentaron concentraciones de adiponectina sérica más bajas que las embarazadas normotensas, y hay una fuerte correlación negativa entre las concentraciones séricas y la PAS.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

**KEYWORDS**

Preeclampsia;  
Eclampsia;  
Adiponectin;  
Hypertension

**Serum adiponectin and blood pressure in preeclamptic and eclamptic patients****Abstract**

**Objective:** To establish adiponectin concentrations in eclamptic, preeclamptic and normotensive pregnant women and to compare blood pressure values according to serum concentrations.

**Material and methods:** This study included 30 patients with mild preeclampsia (group A), 30 patients with severe preeclampsia (group B) and 30 patients with eclampsia (group C). Controls were selected because they were of a similar age and body mass index to patients in the study groups and consisted of 35 healthy pregnant women (group D). Blood samples for serum adiponectin determination were collected from all patients before delivery and immediately after diagnosis in the study groups.

**Results:** Statistically significant differences were found in gestational age between groups B and C compared with controls ( $P < .05$ ). Adiponectin values were lowest in groups B and C and highest in group A and were significantly lower in all the study groups than in controls (group D,  $P < .05$ ). When adiponectin concentrations were correlated with systolic and diastolic blood pressure values, a strong negative and significant correlation was found ( $P < .05$ ).

**Conclusions:** Serum adiponectin concentrations were lower in eclamptic and preeclamptic patients than in normotensive pregnant women and a strong negative correlation was found between serum concentrations and systolic blood pressure.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**INTRODUCCIÓN**

El síndrome de hipertensión inducida por el embarazo es un cuadro clínico enigmático, pero se ha demostrado que la alteración de la invasión del trofoblasto y la remodelación de las arterias espirales contribuyen a la patogénesis del síndrome<sup>1</sup>. Por esto, la reducción de la circulación uteroplacentaria produce hipoxia placentaria, lo que puede llevar a la liberación de diferentes sustancias, incluidas citocinas y formas reactivas de oxígeno, que pueden iniciar la disfunción vascular y endotelial y se presentan como una respuesta inflamatoria materna sistémica<sup>2</sup>.

La preeclampsia comparte muchas características fisiopatológicas con la aterosclerosis. La disfunción de las células endoteliales se ha identificado como la vía común final en la patogénesis de la preeclampsia. Se desconoce el origen de esta disfunción endotelial, pero en años recientes el posible papel de los factores genéticos e inmunes han producido un gran interés<sup>3,4</sup>. Durante el embarazo ocurren cambios en la fisiología materna para acomodar al nuevo ser en crecimiento, cambios que 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 arterial permanece baja durante todo el embarazo, secundaria a la reducción de la resistencia periférica<sup>5</sup>. Sin embargo, en la preeclampsia la resistencia periférica total se incrementa, lo que ocasiona que la presión arterial se eleve. Muchas hormonas producidas por los adipocitos juegan un papel importante en los procesos inflamatorios y ateroscleróticos<sup>6</sup>, y su efecto en la disfunción endotelial, la resistencia a la insulina (RI) y la inflamación son hechos reconocidos en la preeclampsia<sup>7,8</sup>.

La adiponectina es miembro de un creciente grupo de proteínas secretadas por el tejido adiposo. Descubierta en

los años 90, la adiponectina es una proteína plasmática producida por el tejido adiposo que circula en muy altas concentraciones<sup>9-12</sup>. 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<sup>13</sup> y la dislipidemia<sup>14</sup>. En un estudio realizado en el año 2005, se reportó que las concentraciones de adiponectina eran más bajas en las mujeres que posteriormente desarrollaban preeclampsia que en las embarazadas normales<sup>15</sup>. A diferencia de otras adipocitocinas, las concentraciones séricas de adiponectina son paradójicamente más altas en sujetos obesos que en sujetos no obesos. Más aun, la reducción de peso está acompañada por un incremento en las concentraciones séricas de adiponectina<sup>16,17</sup>, lo que sugiere que el tejido adiposo inhibe la producción de adiponectina. Se ha considerado que mejora la sensibilidad a la insulina, que inhibe la inflamación vascular y que tiene efectos antiaterogénicos en mujeres no embarazadas<sup>18</sup>.

El objetivo de la investigación fue establecer las concentraciones de adiponectina en eclámpticas, preeclámpticas y embarazadas normotensas, y comparar los valores de presión arterial de acuerdo con las concentraciones séricas.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Este estudio de casos y controles se realizó en el Servicio de Obstetricia del Hospital Central Dr. Urquinaona de Maracaibo, Venezuela, de enero de 2006 a febrero de 2008. El comité de ética del hospital aprobó el estudio. Se incluyeron 30 mujeres con preeclampsia leve (grupo A), 30 con preeclampsia grave (grupo B) y 30 con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener edad e índice

de masa corporal (IMC) similar a los grupos en estudio y consistió en 35 embarazadas sanas (grupo D). Sólo se incluyeron embarazadas nulíparas.

La preeclampsia leve se definió como la presión arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg o más o la presión arterial diastólica (PAD) de 90 mmHg o más, confirmada por una diferencia de 6 h. La proteinuria se definió como 300 mg de proteína o más en una muestra de 24 h, o 1 o 2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La preeclampsia grave se definió como la PAD por encima de 110 mmHg o la PAS de 160 mmHg o más, junto con 3 cruces de proteinuria en un examen cualitativo o un mínimo de 3 g en una muestra de orina de 24 h, presencia de cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal, oliguria (menos de 500 ml/día), hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones séricas de creatinina (mayor de 1 mg/dl), trombocitopenia (menos de 150.000 mm<sup>3</sup>) 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 sujetos con signos y síntomas de preeclampsia. La presión arterial se midió en posición sentada después de 15 min de descanso. Se excluyó a los sujetos con antecedentes de enfermedad hipertensiva preexistente, enfermedad cardíaca o renal, diabetes mellitus o embarazo múltiple.

Las muestras de sangre se recogieron en todas las embarazadas antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico. Se centrifugaron 10 min a 2.500 rpm y el plasma se separó y almacenó a -70 °C hasta el momento de la medición. Las concentraciones de adiponectina se midieron mediante una prueba comercial tipo ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay* 'enzimoinmunoanálisis de absorción') que sólo mide la adiponectina monomérica. El anticuerpo primario es un anticuerpo monoclonal de ratón antiadiponectina humana. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron del 5 y el 7%, respectivamente.

Los datos se presentan como valores promedios  $\pm$  desviación estándar. El análisis estadístico entre los grupos se realizó con la prueba de ANOVA (*analysis of variance* 'análisis de la variancia') y la posprueba de Dunnett para comparar las características demográficas, el promedio de presión arterial y las concentraciones de adiponectina entre los grupos, tomando como control a las normotensas sanas. Las concentraciones de adiponectina se dividieron por cuartiles (concentración normal, media, baja y muy baja) y se compararon los valores promedio de PAS y de PAD de los

cuartiles medio, bajo y muy bajo con el cuartil de concentraciones normales. Los coeficientes de correlación entre la adiponectina y los valores de PAS y de PAD se evaluaron mediante la prueba de Pearson. Se consideró  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Las características generales de las mujeres de los 4 grupos se muestran en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias significativas en relación con la edad materna y el IMC entre los controles y los grupos en estudio ( $p = ns$ ). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional entre los grupos B y C comparados con el grupo control ( $p < 0,05$ ). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los 3 grupos en estudio con respecto al peso de los recién nacidos ( $p < 0,05$ ).

En la [tabla 2](#) se muestran los valores promedio de PAS y de PAD. Se observaron diferencias estadísticas en los 3 grupos en estudio comparados con el grupo control ( $p < 0,05$ ).

Las concentraciones de adiponectina en cada uno de los grupos se muestran en la [tabla 2](#). Los valores más bajos se observaron en el grupo de eclámpticas ( $4,82 \pm 0,87$  ng/ml) y en las preeclámpticas graves ( $5,14 \pm 0,47$  ng/ml). Se encontraron valores más altos en las preeclámpticas leves ( $7,19 \pm 1,94$  ng/ml). Los grupos en estudio presentaron concentraciones de adiponectina significativamente inferiores a las del grupo control ( $12,31 \pm 2,41$  ng/ml;  $p < 0,05$ ).

Al correlacionar las concentraciones de adiponectina con los valores de PAS y de PAD se observó una correlación negativa fuerte y significativa con la PAS ( $r = -0,754$ ;  $p < 0,05$ ) y con la PAD ( $r = -0,809$ ;  $p < 0,05$ ).

Los valores promedio de PAS y de PAD por cada cuartil de concentración de adiponectina se muestran en la [tabla 3](#). Los valores de PAS y PAD fueron significativamente más altos en los grupos con concentraciones media ( $7,2 \pm 1,3$  ng/ml), baja ( $5,4 \pm 0,3$  ng/ml) y muy baja ( $4,3 \pm 0,4$  ng/ml) que en el grupo control ( $12,5 \pm 2,1$  ng/ml;  $p < 0,05$ ).

## DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación demuestran que las eclámpticas y preeclámpticas tienen concentraciones séricas de adiponectina más bajas que las embarazadas normotensas. También demuestra que las concentraciones de adiponectina presentan una correlación negativa con los

**Tabla 1** Características generales

	Grupo A Preeclámpticas leves (n = 30)	Grupo B Preeclámpticas graves (n = 30)	Grupo C Eclámpticas (n = 30)	Grupo D Control (n = 35)
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
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27,93 $\pm$ 1,18	27,41 $\pm$ 1,22	27,17 $\pm$ 0,87	27,65 $\pm$ 0,82
Peso del recién nacido (kg)	2,84 $\pm$ 0,29*	2,31 $\pm$ 0,35*	2,04 $\pm$ 0,30*	3,25 $\pm$ 0,46

\* $p < 0,05$  comparado con el grupo control.

**Tabla 2** Promedio de presión arterial

	Grupo A Preeclámpticas leves (n = 30)	Grupo B Preeclámpticas graves (n = 30)	Grupo C Eclámpticas (n = 30)	Grupo D Control (n = 35)
Presión arterial sistólica (mmHg)	136,01 ± 6,78*	152,37 ± 7,77*	142,30 ± 13,31*	104,92 ± 6,59
Presión arterial diastólica (mmHg)	97,65 ± 5,06*	110,34 ± 6,07*	112,34 ± 6,97*	73,95 ± 7,71
Adiponectina (ng/ml)	7,19 ± 1,94*	5,14 ± 0,47*	4,82 ± 0,87*	12,31 ± 2,41

\*p < 0,05 comparado con el grupo control.

**Tabla 3** Valores promedio de presión arterial sistólica y diastólica de acuerdo con las concentraciones de adiponectina por cuartiles

	Cuartil 1 Concentraciones normales (n = 35)	Cuartil 2 Concentraciones medias (n = 30)	Cuartil 3 Concentraciones bajas (n = 30)	Cuartil 4 Concentraciones muy bajas (n = 30)
Promedio de concentraciones de adiponectina (ng/ml)	12,5 ± 2,1	7,2 ± 1,3*	5,4 ± 0,3*	4,3 ± 0,4*
Intervalo de concentraciones de adiponectina (ng/ml)	16,2–9,4	9,3–5,8	5,7–4,9	4,8–3,4
Presión arterial sistólica (mm Hg)	109,53 ± 13,6	133,9 ± 15,2*	142,6 ± 11,5*	149,5 ± 11,4*
Presión arterial diastólica (mmHg)	77,63 ± 11,1	97,0 ± 12,7*	107,1 ± 7,8*	109,3 ± 7,9*

\*p < 0,05 comparado con el grupo control.

valores de PAS y de PAD, y se observan valores de presión arterial más altos con concentraciones más bajas de adiponectina.

El segundo trimestre del embarazo es un estado fisiológico de RI que se caracteriza por hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa y alteraciones lipídicas. Este estado de RI se exagera debido a la preeclampsia, junto con un aumento en la reactividad inflamatoria sistémica y la disfunción endotelial. La adiponectina tiene marcados efectos sensibilizantes de la insulina, antiinflamatorios y antiaterogénicos. Al mismo tiempo, la adiponectina disminuye en la preeclampsia, lo que puede producir alteraciones en la sensibilidad de la insulina<sup>19,20</sup>. Por otra parte, las bajas concentraciones de adiponectina pueden favorecer los procesos inflamatorios y alterar tanto la expresión de las moléculas de adhesión sobre las células endoteliales como la producción de citocinas que realizan las células inmunes<sup>18</sup>.

Se ha reportado que las embarazadas con preeclampsia tienen concentraciones más bajas de adiponectina que las embarazadas normotensas<sup>15</sup>. Ouyang y col<sup>21</sup> demostraron, al igual que la presente investigación, que hay alteraciones en las concentraciones de adiponectina sérica en las preeclámpticas y que éstas se asocian a la gravedad de la enfermedad. Cortellazi y col<sup>22</sup> y Suwaki y col<sup>23</sup> observaron que las concentraciones de adiponectina son menores en mujeres 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 embarazo y, en especial, en la preeclampsia. Sin embargo, otras investigaciones no apoyan los resultados de esta investigación<sup>6,23–26</sup>.

A diferencia de los resultados encontrados en este trabajo, 2 estudios<sup>24,27</sup> demostraron que las preeclámpticas tienen concentraciones más altas de adiponectina que las embarazadas normotensas; otra investigación más reciente confirma que estas concentraciones aumentan en la preeclampsia<sup>6</sup>. Por tanto, parece que las concentraciones de adiponectina varían ampliamente en las preeclámpticas y en las embarazadas normotensas<sup>24</sup>. Ramsay y col<sup>26</sup> reportaron la elevación de las concentraciones de adiponectina en las preeclámpticas comparadas con el grupo control y sugirieron que la liberación de adiponectina durante el embarazo puede ser una respuesta fisiológica para reducir la acumulación de grasa en las preeclámpticas con objeto de disminuir el daño endotelial.

Suwaki y col<sup>23</sup> 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 sérica específica del tejido adiposo, sus concentraciones puede asociarse con el IMC<sup>28</sup>. Se ha observado un incremento de 2 a 4 veces en el riesgo de preeclampsia en las mujeres obesas. Un metaanálisis del IMC y la preeclampsia demostró que el riesgo se duplica cada 5 a 7 kg/m<sup>2</sup> de incremento en el IMC<sup>28</sup>. Por eso,

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 las eclámpticas. Los resultados de esta investigación muestran que las preeclámpticas graves y las eclámpticas presentan concentraciones de adiponectina significativamente inferiores comparados con los de las embarazadas normotensas. Este hallazgo puede explicarse porque, aunque la eclampsia es un cuadro más grave 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 se asocie a la disfunción endotelial<sup>29</sup>. Más aun, esta disminución puede contribuir a la RI y a la aterogénesis acelerada observada en la preeclampsia<sup>15</sup>. Una explicación posible para estos hallazgos que difieren de las investigaciones previas es que, debido a que la adiponectina se secreta por orina, la disfunción renal puede incrementar sus concentraciones<sup>30</sup>. Por tanto, las mujeres con afección renal grave pueden tener mayores concentraciones de adiponectina<sup>30,31</sup>. No se describió ningún caso de insuficiencia renal aguda entre las mujeres estudiadas. Esta relación debe investigarse en forma más extensa.

Otra posibilidad para la disminución de las concentraciones de adiponectina es la disminución de su síntesis, que se inhibe por el incremento en los corticoides, la actividad simpática y la producción de citocinas proinflamatorias que se observan en la preeclampsia<sup>32</sup>. La RI, la obesidad, la hiperlipidemia y una respuesta inflamatoria exagerada se asocian a bajas concentraciones de adiponectina en no embarazadas. La preeclampsia y la eclampsia se asocian a los cuadros clínicos antes descritos. Aunque los informes sobre las concentraciones de adiponectina en la preeclampsia son paradójicos y controversiales, la adiponectina es un marcador bioquímico potencial e interesante.

Los resultados del presente estudio también confirman que en las preeclámpticas y eclámpticas hay un incremento de la presión arterial que se asocia a las bajas concentraciones de adiponectina. Aunque el mecanismo por el que la hipoadiponectinemia en la hipertensión en embarazadas y no embarazadas aún se desconoce, las principales asociaciones para esta relación negativa entre las concentraciones de adiponectina y la presión arterial pueden relacionarse con un incremento en la actividad nerviosa simpáticomimética. Éste puede inhibir la expresión del gen mediante la activación betaadrenérgica<sup>33</sup> y la inducción de la activación del sistema renina-angiotensina en el tejido adiposo por las bajas concentraciones de adiponectina<sup>34</sup>.

Recientemente se ha reportado que la adiponectina disminuye cuando se incrementan las cifras tensionales, incluso en sujetos jóvenes con peso normal sin RI. También se demostró que únicamente los sujetos hipertensos con RI presentan disminución de las concentraciones de adiponectina<sup>35</sup>. En mujeres jóvenes no embarazadas la hipoadiponectinemia puede contribuir a la patogénesis de la hipertensión en fase temprana sin relacionarse con la RI<sup>36</sup>.

Ouchi y col<sup>37</sup> encontraron que las concentraciones de adiponectina sérica se correlacionan con la respuesta vasodilatadora endotelial. Estos resultados se han confirma-

do en los ratones que no tienen adiponectina, ya que presentan alteraciones en la vasodilatación dependiente del endotelio y la producción de óxido nítrico. Ohashi y col<sup>38</sup> demostraron una disminución en la concentración de metabolitos de óxido nítrico en ratones genéticamente modificados que carecían de adiponectina. La angiotensina II (AGII) es parte de un sistema importante para el control de la presión arterial y el volumen extracelular. Estudios con animales han confirmado el papel de la AGII en la RI, la diabetes y la preeclampsia<sup>4</sup>. La AGII inhibe la producción de adiponectina a través de los receptores de angiotensina II subtipo 1<sup>39</sup>. Además, la infusión de AGII se asocia al incremento en la producción de moléculas reactivas de oxígeno, que puede ser otra de las razones subyacentes para la supresión de la producción de adiponectina<sup>40</sup>. El síndrome metabólico observado en la preeclampsia causa una disminución en la expresión y secreción de la adiponectina, y esta alteración puede ser uno de los factores críticos que median la disminución de la producción de óxido nítrico y la disfunción endotelial.

En conclusión, los hallazgos de esta investigación demuestran que las eclámpticas y preeclámpticas presentan concentraciones de adiponectina sérica más bajas que las embarazadas normotensas y que hay una fuerte correlación negativa entre las concentraciones séricas y los promedios de PAS y de PAD.

## 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 preeclampsia. *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. Hu E, Liang P, Spiegelman B. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 1996;271:10673-97.
10. 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.
11. 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.

12. 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;270:26746–26749.
13. 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.
14. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Sivan E. Adiponectin and human pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2005;5:278–81.
20. Solomon C, Seely E. Hypertension in pregnancy: a manifestation of insulin resistance syndrome. *Hypertension*. 2001;37:232–9.
21. Ouyang Y, Chen H, Chen H. Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*. 2007;98:110–4.
22. 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.
23. 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;195:1.687–92.
24. 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 preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2005;65:65–75.
25. Kajantie E, Kaaja R, Ylikorkala O, Andersson S, Laivuori H. Adiponectin concentrations in maternal serum: elevated in preeclampsia but unrelated to insulin sensitivity. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12:433–9.
26. Ramsay J, Jamieson N, Greer I, Sattar N. Paradoxical elevation in adiponectin concentrations in women with preeclampsia. *Hypertension*. 2003;42:891–4.
27. 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.
28. 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.
29. Shinohara K, Wakatsuki A, Watanabe K, Ikenoue N, Fukaya T. Plasma adiponectin concentrations in women with pre-eclampsia. *Hypertension*. 2004;43:e17.
30. 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.
31. 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.
32. Schobel H, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder R. Preeclampsia: a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med*. 1996;335:1480–5.
33. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3-T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*. 2001;507:142–6.
34. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc J, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J*. 2001;15:2727–9.
35. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43:1318–23.
36. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 2003;42:76–81.
37. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42:231–4.
38. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, et al. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006;47:1108–16.
39. Wang Z, Scherer P. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension*. 2008;51:8–14.
40. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114:1752–61.