

## مروری بر برخی جنبه‌های متابولیسم بیماری پره‌اکلامپسی

دکتر علی خسرویگی<sup>۱</sup>

### مقاله مروری

#### چکیده

**مقدمه:** پره‌اکلامپسی یک سندرم خاص بارداری است که عامل بسیار مهم مرگ و میر مادر و نوزاد و نیز تولد نوزادان نارس در جهان محسوب می‌گردد. این بیماری با افزایش فشار خون و پروتئین‌وری پس از هفته‌ی ۲۰ بارداری شناخته می‌شود. اگر چه فرضیه‌های متعددی در رابطه با بیماری پره‌اکلامپسی پیشنهاد شده است، اما علت واقعی آن در حال حاضر مشخص نیست. در این مقاله‌ی مروری آدیپوکین‌های لپتین و آدیپونکتین و نیز متابولیت هموسیستین و اهمیت آنتی‌اکسیدان‌ها در بیماری پره‌اکلامپسی مورد بحث قرار گرفتند.

**روش‌ها:** جهت جستجوی مقالات از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Scopus استفاده گردید.

**یافته‌ها:** اکثر مطالعات افزایش غلظت سرمی لپتین را در پره‌اکلامپسی گزارش داده‌اند و برای آن هم نقش پاتولوژیکی و هم یک پاسخ جبرانی مطرح است. مقادیر بالا و پایین آدیپونکتین همراه با تفسیرهایی برای هر کدام از آن‌ها در پره‌اکلامپسی گزارش شده است. مطالعات سال‌های اخیر نشان داده است که هیپره‌موسیستینمی ممکن است سبب افزایش خطر ابتلا به پره‌اکلامپسی گردد. اکثر مطالعات کارآزمایی بالینی نشان‌دهنده‌ی غیر مؤثر بودن مکمل‌های آنتی‌اکسیدان در جلوگیری از خطر بروز پره‌اکلامپسی است.

**نتیجه‌گیری:** نقش آنتی‌اکسیدانتی احتمال آدیپونکتین در پره‌اکلامپسی نیازمند مطالعات بیشتر است. مطالعاتی برای روشن شدن مکانیسم اثر هیپره‌موسیستینمی در پاتوژنز پره‌اکلامپسی می‌تواند پیشنهاد گردد. مطالعات کارآزمایی بالینی بیشتری جهت مشخص نمودن اهمیت استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدان در جلوگیری از بروز پره‌اکلامپسی و یا درمان آن لازم می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** پره‌اکلامپسی، لپتین، آدیپونکتین، هموسیستین، آنتی‌اکسیدان

**ارجاع:** خسرویگی علی. مروری بر برخی جنبه‌های متابولیسم بیماری پره‌اکلامپسی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۴۵): ۱۱۷۳-۱۱۶۳

#### مقدمه

شدت افزایش فشار خون و پروتئین‌وری و سایر یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی اغلب به دو دسته‌ی ملایم و شدید تقسیم‌بندی می‌گردد. در حال حاضر اصطلاحات پره‌اکلامپسی زود بروز (Early onset)، قبل از هفته‌ی ۳۴ بارداری، و دیر بروز (Late onset)، هفته‌ی ۳۴ بارداری یا بعد از آن، برای تقسیم‌بندی این بیماری بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. پره‌اکلامپسی شدید اغلب با افزایش همولیز، سطوح

پره‌اکلامپسی یک سندرم خاص بارداری است که با افزایش فشار خون و پروتئین‌وری شناخته می‌شود. شیوع آن ۵-۸ درصد کل حاملگی‌ها می‌باشد. در حدود ۱۰ درصد از حاملگی‌های اول و ۲۵-۲۰ درصد زنان با سابقه‌ی افزایش فشار خون مزمن به این بیماری مبتلا می‌گردند. پره‌اکلامپسی علت اصلی مرگ و میر زنان باردار در جهان است. پره‌اکلامپسی بر اساس

۱- دانشیار، گروه بیوشیمی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر علی خسرویگی

نورواندوکیرین توصیف گردید. لپتین به طور عمده در سلول‌های بافت چربی تولید می‌شود، اما در انسان در جفت نیز یافت شده است. فقدان کامل لپتین در موش‌ها (ژنوتیپ ob/ob) باعث پرخوری و چاقی می‌گردد. سطوح سرمی لپتین دارای همبستگی مستقیمی با توده‌ی چربی بدن است. لپتین یک مولکول دارای نقش دو گانه است. از یک طرف به عنوان هورمون در هموستاز انرژی دخیل است و از طرف دیگر شواهد زیادی وجود دارد که لپتین به عنوان یک عامل زمینه ساز التهاب، از طریق مرتبط ساختن فرآیندهای ایمنی و التهابی به سیستم اندوکیرین عمل می‌کند (۸-۷). در رابطه با غلظت لپتین در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی، اکثر مطالعات افزایش غلظت آن را در سیستم جریان خون این بیماران گزارش داده‌اند (۱۳-۷). سطوح لپتین و نیز mRNA آن در جفت مبتلایان به پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان باردار سالم افزایش نشان می‌دهد. به علاوه افزایش سطوح لپتین در گردش خون حتی قبل از شروع علائم بالینی پره‌اکلامپسی در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است. بنابراین، به نظر می‌رسد که افزایش سطوح لپتین دارای اهمیت پیش‌آگهی برای توسعه‌ی بیماری پره‌اکلامپسی باشد. مشاهده‌ی افزایش سطوح لپتین در گردش خون قبل از شروع علائم بالینی پره‌اکلامپسی می‌تواند دلیل بر نقش پاتوفیزیولوژیکی لپتین باشد. کاهش کلیرانس لپتین را نمی‌توان در این افزایش دخیل دانست به علت این که نقص در عملکرد کلیه‌ها به ندرت قبل از شروع علائم بالینی پره‌اکلامپسی اتفاق می‌افتد (۱۴). از طرف دیگر، پیشنهاد شده است که هیپوکسی ناشی از کاهش خون‌رسانی به جفت می‌تواند باعث اثرات

بالای آنزیم‌های کبدی خون و کاهش تعداد پلاکت‌ها همراه است که به نام سندرم HELLP (HELLP: Hemolysis, ELEVATED liver enzymes, LP: Low platelet count) موسوم است که سهم بسیار مهمی در مرگ و میر مادر و نوزاد دارد. در حال حاضر درمان این بیماری محدود است. در واقع تنها راه درمان قطعی آن پایان دادن به بارداری است که در بسیاری از مواقع منجر به تولد نوزاد نارس می‌گردد. اغلب این نوزادان به مشکلات جدی مبتلا می‌گردند که می‌تواند باعث مرگ آن‌ها گردد. اگر چه فرضیه‌های متعددی در رابطه با بیماری پره‌اکلامپسی پیشنهاد شده است، اما علت واقعی آن در حال حاضر مشخص نمی‌باشد (۳-۱). تصور بر این است که این بیماری ناشی از نقص در عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق و کاهش خون‌رسانی به جفت باشد (۵-۴). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که ارتباطی بین پره‌اکلامپسی و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و سندرم متابولیک در زنان در سنین پیری وجود دارد (۶). در این مقاله‌ی مروری، بیماری پره‌اکلامپسی از برخی جنبه‌های متابولیسمی مورد بحث قرار می‌گیرد.

### روش‌ها

جهت جستجوی مقالات از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed و Scopus طی سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۳ استفاده گردید. واژگان کلیدی مورد استفاده شامل پره‌اکلامپسی و لپتین یا آدیپونکتین یا هموسیستین یا آنتی‌اکسیدان بود.

### یافته‌ها

#### لپتین و آدیپونکتین

لپتین در ابتدا به عنوان یک فاکتور با خواص

افزایشی در بروز بیان ژن لپتین و در نتیجه افزایش در میزان سطوح سرمی لپتین گردد (۱۵). لپتین به عنوان یک عامل مهارکننده ی پدیده‌ی آپوپتوز، که طی پره‌اکلامپسی اتفاق می‌افتد، مطرح است. لپتین همچنین به عنوان یک عامل آنژیوژنیک مطرح است که افزایش تولید آن در جفت به همراه فاکتور رشد مشتق از اندوتلیال عروق (VEGF یا Vascular endothelial growth factor) از طریق القای تولید عروق جدید باعث افزایش خون‌رسانی به جفت می‌گردد. از طرف دیگر، افزایش لپتین به عنوان یک پاسخ جبرانی جهت افزایش تحویل مواد غذایی به جفت نیز مطرح است (۱۶). لپتین همچنین می‌تواند باعث پیشبرد روند استرس اکسیداتیو در سلول‌های اندوتلیال عروق می‌گردد. بنابراین پیشنهاد شده است که هیپرلپتینمی می‌تواند باعث پیشبرد روند آتروژنز در پره‌اکلامپسی گردد. لپتین همچنین باعث تحریک پاسخ‌های التهابی از طریق القای سیتوکین‌های پیش التهابی در جفت و بافت چربی می‌گردد (۸).

آدیپونکتین یکی از فراوان‌ترین پروتئین‌های اختصاصی بافت چربی است که به طور عمده در این بافت بیان و ترشح می‌گردد. آدیپونکتین دارای اثرات شامل بهبود حساسیت به انسولین، جلوگیری از التهاب عروقی و آنتی‌آتروژنیک است. (۸، ۱۷). نتایج به دست آمده در رابطه با سطوح سرمی آدیپونکتین در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان باردار سالم متناقض است. مقادیر سرمی بالا (۱۹-۱۸، ۱۱، ۹) و پایین آن (۲۰، ۱۳، ۱۲، ۸) گزارش شده است. در مطالعه‌ای هم اختلاف معنی‌داری در میانگین سطوح سرمی آدیپونکتین بین زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی و زنان باردار سالم مشاهده نشده است

(۲۱). افزایش آدیپونکتین در پره‌اکلامپسی ممکن است ناشی از افزایش بیان mRNA آن در بافت چربی باشد. گیرنده‌های آدیپونکتین به طور فزاینده‌ای در بافت جفت بیان می‌گردد که این امر ممکن است تأییدکننده‌ی نقش فیزیولوژیک آدیپونکتین در بارداری باشد (۲۲). برای آدیپونکتین یک نقش آنتی‌اکسیدانی نیز مطرح شده است که می‌تواند باعث کاهش استرس اکسیداتیو گردد (۲۳). یک ارتباط مستقیم بین غلظت خونی آدیپونکتین و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در جمعیت زنان و مردان گزارش شده است. همچنین نقش آنتی‌اکسیدانی آدیپونکتین از طریق مشاهده‌ی ارتباط غیر مستقیم بین غلظت سرمی آدیپونکتین و میزان دفع ادراری ۸-ایزوپروستان، به عنوان شناساگر پراکسیداسیون لیپیدی، بیشتر مورد تأکید قرار گرفته است (۲۴). از طرف دیگر ارتباط مثبت بین غلظت‌های سرمی آدیپونکتین و هموسیستئین نیز مشاهده شده است. با توجه به این که هموسیستئین می‌تواند باعث القای استرس اکسیداتیو گردد، این رابطه به عنوان افزایش جبرانی آدیپونکتین جهت جلوگیری از آسیب‌های اندوتلیال عروق ناشی از هیپرهموسیستئینمی پیشنهاد شده است (۲۵).

مقاومت به انسولین یک مشخصه‌ی بارز بارداری معمول و پره‌اکلامپسی است که با تغییرات متابولیک همراه می‌باشد (۹). غلظت هورمون آدیپونکتین ارتباط معکوس با مقاومت به انسولین، چاقی و افزایش فشار خون دارد. بنابراین در مطالعاتی که کاهش غلظت آدیپونکتین را گزارش کرده‌اند، مقاومت به انسولین را ناشی از کاهش این هورمون پیشنهاد شده است. همچنین آدیپونکتین دارای خاصیت آنتی‌آتروژنیک است که باعث سرکوب تغییر

عقیده بر این است که هموسیستئین در فرآیند‌هایی نظیر استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی دخیل است. هیپره‌موسیستئینمی یک عامل خطر برای ناهنجاری‌های اندوتلیال و بیماری‌های عروقی نظیر آترواسکلروز است. تصور بر این است که هیپره‌موسیستئینمی سیستم جریان خون مادر با تعدادی از بیماری‌های وابسته به جفت نظیر پره‌اکلامپسی مرتبط می‌باشد (۲۶). در رابطه با غلظت هموسیستئین در در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان باردار سالم، نتایج حاصل از اکثر مطالعات افزایش غلظت آن را در سیستم جریان خون نشان می‌دهند (۲۷-۳۴). نتایج ضد و نقیضی در رابطه با اهمیت هموسیستئین به عنوان یک زیست‌شناساگر با ارزش در رابطه با پیشگویی ابتلا به پره‌اکلامپسی در دوران بارداری وجود دارد. برخی مطالعات نشان دادند که هیپره‌موسیستئینمی در اوایل بارداری می‌تواند خطر ابتلا به پره‌اکلامپسی را افزایش دهد (۲۹). در مقابل، مطالعه‌ای دیگر نشان داد که سطوح سرمی هموسیستئین در اواسط بارداری بین زنانی که به پره‌اکلامپسی مبتلا می‌شوند و زنان باردار سالم اختلاف معنی‌داری نداشت (۳۴). ویتامین‌های اسید فولیک، کوبالامین و پیریدوکسین دارای نقش بسیار مهمی در متابولیسم هموسیستئین هستند و کمبود آن‌ها می‌تواند باعث هیپره‌موسیستئینمی گردد (۲۸). در مطالعه‌ای مشاهده گردید که سطوح سرمی ویتامین‌های اسید فولیک و کوبالامین و همین‌طور هیپره‌موسیستئینمی در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان باردار سالم اختلاف معنی‌داری نداشت (۲۹). در یک کارآزمایی بالینی نشان داده شد که استفاده از مکمل اسید فولیک طی

ماکروفاژها به سلول‌های کفی و همچنین مهار بیان و عملکرد گیرنده‌های کلاس A در ماکروفاژها می‌گردد. آدیونکتین همچنین دارای خاصیت ضد التهابی است که از طریق سرکوب تولید سیتوکین‌ها، فاکتور نکروز توموری آلفا (Tumor necrosis factor alpha) یا  $TNF-\alpha$ ، ایترفرون گاما (Interferon gamma) یا  $INF-\gamma$  و ایترلوکین ۶ (Interleukin 6 یا IL-6) انجام می‌گیرد (۱۹). از طرف دیگر تصور بر این است که هیپرلپتینمی ممکن است در کاهش تولید آدیونکتین به وسیله‌ی آدیپوسیت‌ها دخیل باشد. با توجه به مشاهده‌ی همبستگی منفی معنی‌دار بین لپتین و آدیونکتین در پره‌اکلامپسی این پیشنهاد مطرح شده است (۱۲، ۸). یک احتمال دیگر برای کاهش غلظت آدیونکتین، مهار سنتز آدیونکتین از طریق افزایش غلظت گلوکوکورتیکوئیدها، فعالیت سمپاتیک و سیتوکین‌های محرک التهاب است که مشخصه‌ی بارداری طبیعی هستند و در پره‌اکلامپسی به میزان بیشتری افزایش می‌یابند (۸).

نسبت آدیونکتین به لپتین نیز در پره‌اکلامپسی به عنوان یک شناساگر احتمالی جهت تشخیص و یا پایش بیماری گزارش شده است. این نسبت در مقایسه با لپتین و آدیونکتین عامل آگاهی‌دهنده‌ی بهتری برای مقاومت به انسولین می‌باشد (۹). در مطالعه‌ای مشاهده شد که این نسبت در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۸)، اما در مطالعه دیگری اختلاف معنی‌داری گزارش نشد (۹).

### هموسیستئین

هموسیستئین یک اسید آمینه حاوی گوگرد است که از متابولیسم اسید آمینه‌ی متیونین به دست می‌آید.

پیشرفت پره‌اکلامپسی گردد. از طرف دیگر کاهش غلظت Methoxyestradiol 2 باعث افزایش غلظت Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 $\alpha$ ) می‌گردد. این فاکتور نیز باعث القای اثرات هیپوکسی از طریق افزایش در بیان ژن sFlt1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1) می‌گردد که به عنوان یک عامل مهم در پاتوژنز پره‌اکلامپسی مطرح است (۳۹-۴۰). بهبود عملکرد آنزیم eNOS (Endothelial nitric oxide synthase) عروق و افزایش تولید NO و در نتیجه بهبود عملکرد سلول‌های اندوتلیال، مکانیسم پیشنهادی در رابطه با اثر اسید فولیک در کاهش خطر ابتلا به پره‌اکلامپسی است. از طرف دیگر اسید فولیک باعث کاهش تولید رادیکال‌های سوپراکسید و پراکسی‌نیتريت می‌شود (۳۷). مطالعه‌ای نشان داد که نسبت هموسیستئین به آدیونکتین در پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان باردار سالم افزایش معنی‌داری داشت. همچنین این نسبت دارای ارتباط مستقیمی با شدت پره‌اکلامپسی است. بنابراین نسبت مذکور به عنوان یک شناساگر احتمالی جهت تشخیص و یا پایش بیماری پره‌اکلامپسی مطرح شده است (۲۵).

### آنتی‌اکسیدان‌ها

آنتی‌اکسیدان‌ها سیستم‌هایی جهت مقابله با رادیکال‌های آزاد و یا گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive oxygen species یا ROS) هستند و به دو دسته‌ی آنزیمی و غیر آنزیمی تقسیم می‌گردند. مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی شامل آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز است. از مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی می‌توان به ویتامین‌های E، C و نیز ترکیبات

سه ماهه‌ی دوم بارداری می‌تواند به طور معنی‌داری باعث کاهش سطح سرمی هموسیستئین و نیز خطر ابتلا به پره‌اکلامپسی گردد (۳۵). بیشترین پلی‌مورفیسم ژنی که در مورد ارتباط هیپره‌موسیستئینمی و پره‌اکلامپسی مورد مطالعه قرار گرفته است جهش C677T آنزیم Methylenetetrahydrofolate reductase است که در اکثر مطالعات هیچ رابطه‌ای بین این پلی‌مورفیسم و پره‌اکلامپسی مشاهده نشده است. هیپره‌موسیستئینمی ناشی از موتاسیون C677T در آنزیم Methylenetetrahydrofolate reductase می‌تواند با تجویز اسید فولیک درمان گردد (۳۶-۳۷). یک مکانیسم جهت توضیح اثرات پاتولوژیکی هیپره‌موسیستئینمی، القای استرس اکسیداتیو است که باعث پراکسیداسیون لیپیدی در غشای سلول می‌گردد. ارتباط مستقیم بین سطوح سرمی هموسیستئین و شناساگرهای زیستی پراکسیداسیون لیپیدی، Isoprostane و Malondialdehyde 8، در پره‌اکلامپسی می‌تواند تأییدکننده‌ی این مکانیسم پیشنهادی باشد (۳۸). مکانیسم پیشنهادی دیگر به این صورت است که با افزایش غلظت هموسیستئین خون، مقداری از آن به S Adenosylhomocysteine تبدیل می‌گردد که یک مهارکننده‌ی قوی برای آنزیم Catechol o methyltransferase است. آنزیم Catechol o methyltransferase در تبدیل مقداری از استرادیول به Methoxyestradiol 2 و نیز در متابولیسم کاتکول‌آمین‌ها نقش دارد. مهار این آنزیم باعث کاهش غلظت Methoxyestradiol 2 و افزایش غلظت کاتکول‌آمین‌ها خواهد شد که این امر می‌تواند باعث افزایش استرس اکسیداتیو و در نتیجه توسعه و

در حالی که اکثر مطالعات گذشته، درمان را در سه ماهه‌ی دوم بارداری شروع کردند. مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها در دوران بارداری دارای برخی عوارض جانبی می‌باشد که شامل استفراغ، اسهال، سر درد، کاهش دید، بشورات پوستی (Skin rash)، درد قفسه‌ی سینه و افزایش خطر تولد نوزاد نارس است (۴۷). بنابراین به نظر می‌رسد قبل شروع از درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها، ابتدا باید غلظت آنتی‌اکسیدان‌های سرم مادر مورد بررسی قرار گیرد (۴۹). غلظت آنتی‌اکسیدان‌های سرم را می‌توان به طور جداگانه اندازه‌گیری نمود اما این امر با توجه به وقت‌گیر بودن و نیز هزینه‌های مواد و پرسنلی مقرون به صرفه نمی‌باشد. با توجه به این که اثرات مربوط به اجزای آنتی‌اکسیدانی تجمعی می‌باشد، ممکن است اندازه‌گیری ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان با یک صحت بالا وضعیت اکسایش و کاهش را در شرایط درون تنی (In vivo) نشان دهد. بنابراین به جای اندازه‌گیری اجزای آنتی‌اکسیدانی به طور جداگانه، ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان یک معیار مفید و کاربردی جهت ارزیابی وضعیت آنتی‌اکسیدان نمونه‌های بیولوژیکی می‌باشد. جهت اندازه‌گیری ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان روش‌های دستگامی نیز ارائه شده است که از نظر هزینه و زمانی مقرون به صرفه هستند (۵۰).

### بحث

پره‌اکلامپسی یک اختلال ویژه حاملگی با شیوع بالا در تمام جوامع است که عوامل مختلفی در بروز آن دخالت دارند. هر چند که کاهش خون‌رسانی به جفت به عنوان اولین مرحله در پاتوقیزولوژی این بیماری مطرح است، اما علت اصلی آن به طور کامل

گلوکاتیون، بتاکاروتن و عناصر روی و سلنیم اشاره کرد. استرس اکسیداتیو و به دنبال آن پراکسیداسیون لیپیدی می‌تواند باعث نقص عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق خونی در زنان باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی شود. بنابراین عقیده بر این است که استرس اکسیداتیو در جفت می‌تواند نقش مهمی در بروز پره‌اکلامپسی داشته باشد (۴۳-۴۱). با توجه به این که آنتی‌اکسیدان‌ها از طریق غیر فعال کردن ROS باعث جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی در غشاهای بیولوژیک می‌گردند، عقیده بر این است که استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدان ممکن است در جلوگیری از بروز بیماری پره‌اکلامپسی و نیز درمان آن مفید باشد (۴۶-۴۴). مطالعات انجام شده در این مورد نتایج ضد و نقیضی را نشان می‌دهد. یک مطالعه‌ی مروری سیستماتیک نشان داد که مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها طی حاملگی، اثرات معنی‌دار جهت جلوگیری از پره‌اکلامپسی ندارد (۴۷). در یک کارآزمایی بالینی مشخص گردید که مصرف مکمل شیر غنی‌شده با املاح، ویتامین‌های B و ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان C و E در زنان باردار با سطح پایین ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان طی هفته‌های ابتدایی بارداری می‌تواند باعث کاهش خطر ابتلا به پره‌اکلامپسی گردد. به نظر می‌رسد استفاده‌ی هم‌زمان از چند آنتی‌اکسیدان باعث تقویت اثرات آنتی‌اکسیدانی آن‌ها می‌گردد. در این مطالعه هیچ‌گونه ناهنجاری و مشکلات جدی در نوزادان متولدشده مشاهده نگردید (۴۸). در این کارآزمایی بالینی فقط مادران با سطح پایین ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان که دارای خطر بالایی برای پره‌اکلامپسی بودند، بررسی شدند. از طرف دیگر، شروع درمان با مکمل قبل از هفته‌ی ۱۲ بارداری بود،

پره‌اکلامپسی نشان نداده‌اند. بنابراین مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است. چند مطالعه نشان داده‌اند که مصرف اسید فولیک می‌تواند باعث کاهش خطر ابتلا به پره‌اکلامپسی گردد. مکانیسم‌های پیشنهادی متعددی از جمله مقابله با هیپره‌موسیستئینی، بهبود عملکرد آنزیم eNOS عروق و کاهش تولید رادیکال‌های سوپراکسید و پراکسی نیتريت در این مورد مطرح می‌باشد که نیازمند مطالعات گسترده‌تری هستند (۳۷). در رابطه با مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها طی حاملگی جهت جلوگیری از پره‌اکلامپسی نتایج ضد و نقیضی گزارش شده است. به نظر می‌رسد عامل مهمی که در این زمینه باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد بررسی ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان سرم زنان باردار قبل از شروع درمان با مکمل‌های آنتی‌اکسیدان باشد و درمان در مادران با سطوح پایین ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان انجام گیرد (۴۹).

شناخته نشده است. بنابراین مطالعات بیشتر و از جنبه‌های مختلف جهت مشخص شدن پاتوژنز آن ضروری است (۴۲).

با توجه به این که برای آدیپونکتین یک افزایش جبرانی پره‌اکلامپسی مطرح می‌باشد و با توجه به نقش احتمالی آنتی‌اکسیدانی آدیپونکتین، مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است. همچنین نسبت هموسیستئین به آدیپونکتین به عنوان یک شناساگر احتمالی در بیماری پره‌اکلامپسی می‌تواند مورد توجه بیشتری قرار گیرد (۲۵). نسبت آدیپونکتین به لپتین به عنوان یک شاخص مقاومت به انسولین ممکن است در تشخیص زود هنگام و یا پایش درمان پره‌اکلامپسی مورد توجه بیشتری قرار گیرد (۸). اگر چه پلی‌مورفیسم‌های ژنی در رابطه با آنزیم‌های دخیل در متابولیسم هموسیستئین مطالعه شده است اما هیچ کدام از آن‌ها ارتباط معنی‌داری را با شیوع

## References

- Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Preeclampsia 2012. *J Pregnancy* 2012; 2012: 586578.
- Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007; 28(2): 169-91.
- Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvasc Res* 2008; 75(1): 1-8.
- Amirian T, Rahgozar S, Shahshahan Z. Preeclampsia in a Cellular and Molecular View. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(234): 565-80. [In Persian].
- Kestlerova A, Feyereisl J, Frisova V, Mechurova A, Sula K, Zima T, et al. Immunological and biochemical markers in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2012; 96(1-2): 90-4.
- Staff AC, Dechend R, Redman CW. Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: Two new hypotheses. *Placenta* 2013; 34(Suppl): S73-S78.
- Sharma A, Satyam A, Sharma JB. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58(1): 21-30.
- Ouyang Y, Chen H, Chen H. Reduced plasma adiponectin and elevated leptin in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 98(2): 110-4.
- Nakatsukasa H, Masuyama H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Circulating leptin and angiogenic factors in preeclampsia patients. *Endocr J* 2008; 55(3): 565-73.
- Aydin S, Guzel SP, Kumru S, Aydin S, Akin O, Kavak E, et al. Serum leptin and ghrelin concentrations of maternal serum, arterial and venous cord blood in healthy and preeclamptic pregnant women. *J Physiol Biochem* 2008; 64(1): 51-9.
- Lu D, Yang X, Wu Y, Wang H, Huang H, Dong M. Serum adiponectin, leptin and soluble leptin receptor in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(2): 121-6.
- Ouyang YQ, Li SJ, Zhang Q, Xiang WP, Shen HL, Chen HP, et al. Plasma sFlt-1-to-PlGF ratio is correlated with inflammatory but not with

- oxidative stress in Chinese preeclamptic women. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280(1): 91-7.
13. Herse F, Bai Y, Staff AC, Yong-Meid J, Dechend R, Zhou R. Circulating and uteroplacental adipocytokine concentrations in preeclampsia. *Reprod Sci* 2009; 16(6): 584-90.
  14. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci* 2009; 16(10): 921-37.
  15. Tal R. The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1alpha in preeclampsia pathogenesis. *Biol Reprod* 2012; 87(6): 134.
  16. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76(1): 2-11.
  17. Khosrowbeygi A, Ahmadvand H. Maternal serum levels of adiponectin in preeclampsia. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21(3): 79-82.
  18. 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(1): 60-5.
  19. Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R, Erez O, Kusanovic JP, Gotsch F, et al. Adiponectin in severe preeclampsia. *J Perinat Med* 2007; 35(6): 503-12.
  20. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Erez O, Gotsch F, et al. Maternal serum adiponectin multimers in preeclampsia. *J Perinat Med* 2009; 37(4): 349-63.
  21. Odden N, Henriksen T, Holter E, Grete SA, Tjade T, Morkrid L. Serum adiponectin concentration prior to clinical onset of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2006; 25(2): 129-42.
  22. Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(2): E326-E333.
  23. Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA, et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation* 2007; 115(11): 1408-16.
  24. Prior SL, Tang TS, Gill GV, Bain SC, Stephens JW. Adiponectin, total antioxidant status, and urine albumin excretion in the low-risk "Golden Years" type 1 diabetes mellitus cohort. *Metabolism* 2011; 60(2): 173-9.
  25. Khosrowbeygi A, Ahmadvand H. Positive correlation between serum levels of adiponectin and homocysteine in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(3): 641-6.
  26. Murphy MM, Fernandez-Ballart JD. Homocysteine in pregnancy. *Adv Clin Chem* 2011; 53: 105-37.
  27. Mao D, Che J, Li K, Han S, Yue Q, Zhu L, et al. Association of homocysteine, asymmetric dimethylarginine, and nitric oxide with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282(4): 371-5.
  28. Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A, Kalogiannidis I, Makedos A, Vrazioti V, et al. Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275(2): 121-4.
  29. Acilmis YG, Dikensoy E, Kutlar AI, Balat O, Cebesoy FB, Ozturk E, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37(1): 45-50.
  30. Braekke K, Ueland PM, Harsem NK, Karlsten A, Blomhoff R, Staff AC. Homocysteine, cysteine, and related metabolites in maternal and fetal plasma in preeclampsia. *Pediatr Res* 2007; 62(3): 319-24.
  31. Hasanzadeh M, Ayatollahi H, Farzadnia M, Ayati S, Khoob MK. Elevated plasma total homocysteine in preeclampsia. *Saudi Med J* 2008; 29(6): 875-8.
  32. Hoque MM, Bulbul T, Mahal M, Islam NA, Ferdausi M. Serum homocysteine in preeclampsia and eclampsia. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2008; 34(1): 16-20.
  33. Singh U, Gupta HP, Singh RK, Shukla M, Singh R, Mehrotra SS, et al. A study of changes in homocysteine levels during normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Indian Med Assoc* 2008; 106(8): 503-5.
  34. Atis A, Aydin Y, Basol E, Goker N. Troponin I and homocysteine levels in mild and severe preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010; 37(1): 21-3.
  35. Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(1): 45-7.
  36. Rahimi Z, Malek-Khosravi S, Rahimi Z, Jalilvand F, Parsian A. MTHFR C677T and eNOS G894T variants in preeclamptic women: Contribution to lipid peroxidation and oxidative stress. *Clin Biochem* 2013; 46(1-2): 143-7.
  37. Guo Y, Smith GN, Wen SW, Walker MC. Folate metabolism and preeclampsia. *Fetal Matern Med Rev* 2012; 23(2): 131-55.



38. Khosrowbeygi A, Lorzadeh N, Ahmadvand H, Shiravand Y. Homocysteine and its association with lipid Peroxidation and leptin in preeclampsia. *Int J Biol Chem* 2011; 5(3): 184-92.
39. Shenoy V, Kanasaki K, Kalluri R. Preeclampsia: connecting angiogenic and metabolic pathways. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21(9): 529-36.
40. Seol HJ, Cho GJ, Oh MJ, Kim HJ. 2-methoxyoestradiol levels and placental catechol-O-methyltransferase expression in patients with late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287(5): 881-6.
41. Khosrowbeygi A, Lorzadeh N, Ahmadvand H. Lipid peroxidation is not associated with adipocytokines in preeclamptic women. *Iran J Reprod Med* 2011; 9(2): 113-18.
42. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 49.
43. Mert I, Oruc AS, Yuksel S, Cakar ES, Buyukkagnici U, Karaer A, et al. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(4): 658-64.
44. Rani N, Dhingra R, Arya DS, Kalaivani M, Bhatla N, Kumar R. Role of oxidative stress markers and antioxidants in the placenta of preeclamptic patients. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36(6): 1189-94.
45. Fenzl V, Flegar-Mestric Z, Perkovic S, Andric L, Tatzber F, Zarkovic N, et al. Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287(1): 19-24.
46. Kaur G, Mishra S, Sehgal A, Prasad R. Alterations in lipid peroxidation and antioxidant status in pregnancy with preeclampsia. *Mol Cell Biochem* 2008; 313(1-2): 37-44.
47. Salles AM, Galvao TF, Silva MT, Motta LC, Pereira MG. Antioxidants for preventing preeclampsia: a systematic review. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 243476.
48. Wibowo N, Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Idriansyah L, Fitriana I. Antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(9): 1152-61.
49. Khosrowbeygi A, Ahmadvand H. Serum total antioxidant capacity in patients with preeclampsia. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 16(47-48): 1-5. [In Persian].
50. Ozturk E, Balat O, Acilmis YG, Ozcan C, Pence S, Erel O. Measurement of the placental total antioxidant status in preeclamptic women using a novel automated method. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37(4): 337-42.

## Review on Some Metabolic Aspects of Preeclampsia

Ali Khosrowbeygi PhD<sup>1</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Preeclampsia, a pregnancy specific syndrome, is a major cause of maternal and infant morbidity/mortality and preterm delivery worldwide. It is characterized by the onset of hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation. Despite a fairly high incidence, the underlying etiology of preeclampsia is still incomplete. In the present study, adipokines leptin and adiponectin, the metabolite homocysteine and the importance of antioxidants in preeclampsia was reviewed.

**Methods:** The PubMed and Scopus databases were used for searching the relevant studies.

**Findings:** The majority of studies reported hyperleptinemia in preeclampsia and suggested a pathological role and also a compensatory response for it. There were some conflicting findings of maternal circulating levels of adiponectin in women with preeclampsia with relevant explanations. Recent studies indicated that hyperhomocysteinemia might be associated with an increased risk of preeclampsia. The majority of trials to date have found routine antioxidant supplementation during pregnancy to be ineffective in reducing the risk of preeclampsia.

**Conclusion:** More studies are needed to explore possible antioxidant property of adiponectin in preeclampsia. It might be proposed exploring the mechanism of hyperhomocysteinemia on the pathogenesis of preeclampsia. Further clinical trials are needed to address the importance of using antioxidants during pregnancy for the prevention or treatment of preeclampsia.

**Keywords:** Preeclampsia, Leptin, Adiponectin, Homocysteine, Antioxidant

**Citation:** Khosrowbeygi A. **Review on Some Metabolic Aspects of Preeclampsia.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(245): 1163-72

1- Associate Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran  
**Corresponding Author:** Ali Khosrowbeygi PhD, Email: khosrowbeygi@yahoo.com