

مقایسه آندروژن‌های سرم در سه ماهه سوم بارداری در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی و زنان باردار با فشار خون طبیعی

دکتر فاطمه شریف زاده^۱، دکتر مریم کاشانیان^{۲*}، دکتر فرناز فاطمی^۳

۱. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. استاد گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. رزیدنت زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۲/۲۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۹/۲۷

خلاصه

مقدمه: پره اکلامپسی یکی از دلایل عمده مرگ مادران می باشد و عوامل شناسایی زنان باردار در معرض خطر می تواند کمک دهنده باشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه آندروژن‌های سرم در سه ماهه سوم بارداری در زنان باردار طبیعی و مبتلا به پره اکلامپسی انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد شاهدهی در فاصله زمانی خرداد لغایت اسفند سال ۱۳۸۷ بر روی ۶۴ زن باردار با سن بارداری ۲۸ هفته تمام و بالاتر در بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران انجام شد. ۳۲ بیمار مبتلا به پره اکلامپسی در گروه مورد و ۳۲ زن با بارداری طبیعی در گروه کنترل قرار گرفتند. سطح آندروژن‌های سرم شامل گلوبولین متصل به هورمون جنسی، تستوسترون کل و آزاد سرم، آندروستن دیون و دی هیدرواپی آندروسترون سولفات در دو گروه اندازه‌گیری و مقایسه شد. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های آماری کای اسکوئر، کای دو، تی دانشجویی، من ویتنی و رگرسیون لجستیک مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: زنان دو گروه از نظر سن، شاخص توده بدنی، تعداد زایمان و جنسیت جنین تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p > 0/05$). مقایسه بین گروه مورد و کنترل نشان داد که میزان غلظت گلوبولین متصل به هورمون جنسی ($55/86 \pm 8/02$) در برابر $90/86 \pm 9/30$ نانومول در میلی لیتر، تستوسترون کل ($2/06 \pm 0/24$) در برابر $3/70 \pm 0/57$ نانوگرم در میلی لیتر، تستوسترون آزاد ($0/74 \pm 0/07$) در برابر $1/28 \pm 0/17$ پیکوگرم در میلی لیتر و آندروستن دیون ($2/17 \pm 0/10$) در برابر $2/47 \pm 0/10$ نانوگرم در میلی لیتر می باشد (به ترتیب $p=0/02$, $p=0/01$, $p=0/01$, $p=0/04$) ولی دو گروه از نظر دی هیدرو اپی آندروسترون سولفات اختلاف معنی‌داری نداشتند ($0/51 \pm 0/08$) در برابر $0/75 \pm 0/18$ میکروگرم در میلی لیتر ($p=0/19$). با استفاده از معادله رگرسیون لجستیک، از بین تمام متغیرهای اندازه‌گیری شده، تنها سطح تستوسترون آزاد با ابتلاء به پره‌اکلامپسی معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: میزان آندروژن‌های سرم در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی در سه ماهه سوم بیشتر از زنان باردار طبیعی است.

کلمات کلیدی: آندروژن، بارداری، پره اکلامپسی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مریم کاشانیان؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. تلفن: ۰۹۱۲۱۲۰۱۷۴۷؛ پست

الکترونیک: maryamkashanian@yahoo.com

مقدمه

اختلال فشارخون در بارداری یکی از عوارض مهمی است که توأم با خونریزی و عفونت سه گانه مرگ‌آوری را تشکیل می‌دهد که قسمت اعظم موربیدیتی و مرگومیر مرتبط با بارداری را سبب می‌شوند (۱، ۲) و در حدود ۵-۳/۷ درصد بارداری‌ها اتفاق می‌افتد (۱، ۳). اتیولوژی پره‌اکلامپسی به درستی مشخص نیست (۱، ۴) و تئوری‌های زیادی در مورد علت آن مطرح است. به دلیل طبیعت مشکل ساز آن، لازم است که عوامل خطر آن شناخته شوند. با این حال به علت فقدان دانش کافی در مورد علت آن، بررسی بر روی مواد گوناگون، به منظور یافتن علل احتمالی صورت می‌گیرد (۵). یکی از تئوری‌ها، در مورد تغییرات هورمونی زمینه‌ساز آن است. مطالعه بر روی حیوانات نشان داده است که تستوسترون، پاسخ دهی عروق را بر عوامل انقباضی مانند آراشیدونات و نور ایپی نفرین افزایش می‌دهد (۶) و از طرف دیگر تستوسترون، گیرنده‌های ترومبوکسان A₂ پلاکتی را زیادتر می‌کند (۷) و واکنش به هم چسبیدن^۱ پلاکت‌ها نسبت به ترومبوکسان را تشدید می‌کند. در حالی که استروژن، نیتریک اکسید عروق را افزایش داده و مانع به هم چسبیدن پلاکت‌ها می‌شود و مطالعات پایه دیگر (۸) نیز مطرح می‌سازد که تستوسترون، واکنش سیستمیک و نیز عروق کوچک را نسبت به ترومبوکسان A₂ (TXA₂) زیاد کرده، به طوری که در موش صحرايي‌هایی که بیضه آن‌ها برداشته شده بود، میزان متوسط فشار شریانی کاهش یافت. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که سدکننده‌های آندروژن‌ها، باید جهت معکوس کردن یا تأخیر در این اثر آندوتلیوپاتی در فشارخون بالا مورد تحقیق واقع شوند. با توجه به نکات فوق، مطالعات بر روی آندروژن‌ها و نقش احتمالی آنان در ایجاد پره‌اکلامپسی قوت گرفته است و میزان آن در سرم زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی اندازه‌گیری شده است.

در مطالعه اینز و همکار (۱۹۹۹) مطرح شد که سطح استروژن در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی، پایین‌تر از افراد طبیعی است و علت آن را کاهش فعالیت آروماتاز مطرح کردند و توضیح دادند که به همین علت غلظت

¹ aggregation

آندروژن‌ها در برخی مطالعات در پره‌اکلامپسی بالاتر از بارداری‌های طبیعی است و شاید آندروژن‌ها در ایجاد پره‌اکلامپسی نقشی داشته باشند (۹) و بالا بودن آندروژن‌ها در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی در مطالعات دیگر که با روش مورد شاهدهی انجام شد، نیز مطرح شد (۱۰). با این حال برخی مطالعات مطرح کردند که آندروژن‌ها نقشی در پاتوژنز پره‌اکلامپسی ندارند (۵).

در مطالعه قریشی و همکار (۲۰۰۸)، میزان تستوسترون آزاد در افراد پره‌اکلامپسی، بالاتر از افراد با فشار خون طبیعی گزارش شد و آن را یک عامل خطر برای پره‌اکلامپسی مطرح کرد (۱۱).

مطالعات دیگر (۱۲، ۱۳) نیز که با روش مورد شاهدهی انجام شدند، مطرح می‌سازد که تستوسترون در پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی نقش دارد و باید مطالعات بیشتری در جهت یافتن نقش آنتی‌آندروژن‌ها در بررسی پره‌اکلامپسی صورت گیرد. با توجه به اهمیت پره‌اکلامپسی و مغایر بودن نتیجه مطالعات و نیز تقویت اطلاعات در مورد نقش احتمالی آندروژن‌ها و نیز مطالعات فوق، لزوم انجام مطالعات بیشتر جهت بررسی غلظت آندروژن‌ها در موارد پره‌اکلامپسی ضروری می‌باشد، لذا مطالعه حاضر با هدف مقایسه سطح آندروژن‌های سرم در سه ماهه سوم بارداری در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی و زنان با فشار خون طبیعی انجام شد.

روش کار

این مطالعه مورد شاهدهی در فاصله زمانی ۱۳۸۷ لغایت اسفند ماه سال ۱۳۸۷ بر روی ۶۴ زن باردار با سن بارداری ۲۸ هفته تمام و بالاتر در بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: بارداری ۲۸ هفته تمام و بالاتر با اولین روز آخرین قاعدگی (LMP) مشخص و تأیید سونوگرافی در سه ماهه اول بارداری، تک قلو با جنین زنده و سن ۱۸-۳۵ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: سابقه علائم مربوط به افزایش آندروژن‌ها (آکنه، هیرسوتیسم) و یا سابقه آزمایشات مثبت تشخیص سندروم تخمدان پلی کیستیک، سابقه هرگونه بیماری‌های سیستمیک زمینه‌ای قبلی مانند پر فشاری خون، بیماری‌های قلبی عروقی و کلیوی،

مقادیر بین دو گروه مقایسه شد. از کلیه بیماران رضایت نامه کتبی جهت شرکت در مطالعه گرفته شد و اندازه گیری آزمایشات برای آنان هزینه ای در بر نداشت. داده ها پس از گردآوری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۶) و آزمون های آماری کای اسکوتر، کای دو، تی دانشجویی، من ویتنی و رگرسیون لجستیک مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

واحد اندازه گیری آندروژن ها به این صورت بود: تستوسترون کل و آندروستن دیون بر اساس نانوگرم در میلی لیتر و دی هیدرو اپی آندروسترون سولفات بر اساس میکروگرم در میلی لیتر و تستوسترون آزاد پیکوگرم در میلی لیتر و گلوبولین متصل به هورمون جنسی بر اساس نانومول در میلی لیتر اندازه گیری شدند.

یافته ها

افراد دو گروه از نظر سن مادر، سن بارداری، شاخص توده بدنی، جنس جنین و پاریتی تفاوت معنی داری نداشتند ($p > 0/05$) (جدول ۱).

دیابت و هرگونه مصرف دارو به غیر از مکمل های ضروری و مصرف سیگار بود. حجم نمونه بر اساس فرمول حجم نمونه، ۳۰ نفر در هر گروه محاسبه شد.

افراد گروه مورد (۳۲ نفر) شامل زنان مبتلا به پره اکلامپسی (فشار خون بالاتر از ۱۴۰/۹۰ میلی متر جیوه و دفع پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته به میزان ۳۰۰ میلی گرم و بالاتر) و افراد گروه شاهد (۳۸ نفر) شامل زنان باردار با فشار خون طبیعی بودند. این زنان تا انتهای بارداری و زایمان از نظر بروز پره اکلامپسی مورد بررسی قرار گرفتند (که از بین آنها ۳ نفر به پره اکلامپسی مبتلا شده و از مطالعه خارج شدند و ۱ مورد کندی زودرس جفت و ۲ مورد پارگی زودرس کیسه آب (PROM)^۱ و زایمان در سنین بارداری ۳۶-۳۵ هفته بود که از مطالعه خارج شدند. ۳۲ نفر مورد بررسی آماری قرار گرفتند. از افراد هر دو گروه، ۱ میلی لیتر خون وریدی گرفته شد (در بیماران بستری شده در بخش زایمان) و میزان آندروژن ها، شامل تستوسترون آزاد و کل سرم، گلوبولین متصل به هورمون جنسی (SHBG)^۲، دی هیدرو اپی آندروسترون سولفات (DHAS)^۳ و آندروستن دیون (ADD)^۴ به روش الیزا با استفاده از دستگاه STATC FAX 303 و کیت 3NIPY اندازه گیری و

جدول ۱- مشخصات فردی بیماران در دو گروه مورد و شاهد

سطح معنی داری*	گروه کنترل	گروه مورد	گروه ها
$p=0/11$	$25/33 \pm 0/92$	$27/41 \pm 0/93$	سن مادر (سال)
$p=0/18$	$31/5 \pm 0/39$	$32/97 \pm 0/35$	سن بارداری (هفته)
$p=0/13$	$29/14 \pm 0/52$	$30/35 \pm 0/16$	شاخص توده بدنی
$p=0/59$	۱۷ (۵۶/۷)	۱۶ (۵۰)	پسر
	۱۵ (۴۳/۳۷)	۱۶ (۵۰)	دختر
$p=0/12$	۱۵ (۴۳/۳۷)	۱۳ (۴۰/۶)	۱
	۱۱ (۳۴/۳۷)	۱۳ (۴۰/۶)	۲
	۳ (۹/۳۷)	۴ (۱۲/۵)	۳
	۳ (۹/۳۷)	۲ (۶/۳)	۴ ≤

آزمون های کای اسکوتر و تی دانشجویی

¹ Premature rupture of membranes

² Sex Hormone Binding Globulin

³ dihydroepiandrostrone sulfate

⁴ Androstendion

میزان گلوبولین متصل به هورمون جنسی، تستوسترون آزاد و کل و آندروستن دیون در بیماران پره‌اکلامپتیک به طور معنی داری بالاتر از بیماران با فشارخون طبیعی

بود، ولی میزان دی هیدرو اپی آندروسترون سولفات، بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت (جدول ۲).

جدول ۲- میزان آندروژن‌های سرم در دو گروه مورد و شاهد

سطح معنی داری*	گروه شاهد	گروه مورد	گروه ها
			آندروژن‌ها
p=۰/۰۲*	۵۵/۸۶± ۸/۰۲	۹۰/۸۶ ± ۹/۳۰	گلوبولین متصل به هورمون جنسی (نانومول در لیتر)
p=۰/۰۱*	۰/۷۴ ± ۰/۰۷	۱/۲۸ ± ۰/۱۷	تستوسترون آزاد (پیکوگرم در میلی لیتر)
p=۰/۰۱*	۲/۰۶ ± ۰/۲۴	۳/۷۰ ± ۰/۵۷	تستوسترون کل (نانوگرم در میلی لیتر)
p=۰/۱۹	۰/۵۱ ± ۰/۰۸	۰/۷۵ ± ۰/۱۸	دی هیدرو اپی آندروسترون سولفات (میکرو گرم در میلی لیتر)
p=۰/۰۴*	۲/۱۷ ± ۰/۱۰	۲/۴۷ ± ۰/۱۰	آندروستن دیون (نانوگرم در میلی لیتر)

*آزمون تی

با استفاده از معادله رگرسیون لجستیک، از بین تمام متغیرهای اندازه‌گیری شده، تنها سطح تستوسترون آزاد با ابتلاء به پره‌اکلامپسی معنی دار بود (۱/۱۷-۱/۸۹) = Odd ratio=۱/۴۹ (CI %۹۵)

بحث

در مطالعه حاضر سطح گلوبولین متصل به هورمون جنسی، تستوسترون آزاد و کل و آندروستن دیون در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی به طور معنی داری بالاتر از زنان باردار با فشارخون طبیعی بود، در حالی که سطح دی هیدرو اپی آندروسترون سولفات بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. در مطالعه فیسی سی اگلو و همکار (۲۰۰۳)، فقط میزان گلوبولین متصل به هورمون جنسی در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی بالاتر بود ولی تستوسترون کل، تفاوتی را نشان نداد و بر عکس میزان تستوسترون آزاد و دی هیدرواپی آندروسترون سولفات در افراد با فشارخون طبیعی بالاتر بود و آنان چنین نتیجه گرفتند که آندروژن‌ها نقش مهمی در ایجاد پره‌اکلامپسی ندارند (۵). مطالعه میلر و همکاران (۲۰۰۳) نیز تفاوتی را در میزان تستوسترون کل، گلوبولین متصل به هورمون جنسی، شاخص آندروژن آزاد^۳ و دی هیدرواپی آندروسترون سولفات بین افراد بارداری اول مبتلا به پره‌اکلامپسی و باردار با فشارخون طبیعی نشان نداد (۱۴). حال آنکه در مطالعات دیگر، سطح

آندروژن‌های متفاوت در زنان پره‌اکلامپتیک بیشتر گزارش شد (۱۱-۱۳). در مطالعه گروپولیکس و همکاران (۲۰۰۶)، سطح تستوسترون آزاد و کل در زنان پره‌اکلامپتیک بیشتر از زنان با فشارخون طبیعی گزارش شد، ولی میزان DHAS بین این دو گروه تفاوتی نداشت (۱۵) که با مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه هسو و همکاران (۲۰۰۹)، علاوه بر اینکه میزان تستوسترون سرم در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی بالاتر گزارش شد، افزایش در گیرنده آندروژن جفت در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با افراد طبیعی گزارش شد (۱۶).

میزان آندروژن در زمان‌های متفاوت بارداری بین افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی و افراد طبیعی در مطالعات گوناگون نیز مورد مقایسه قرار گرفته است. در مطالعه سالامالاکیس و همکاران (۲۰۰۶)، میزان تستوسترون کل و آزاد سرم در سه ماهه سوم بارداری، در افراد پره‌اکلامپتیک بالاتر گزارش شد و حال آنکه میزان دی هیدرواپی آندروسترون سولفات (DHAS) و آندروستن دیون (ADD) و نیز گلوبولین متصل به هورمون جنسی تفاوت معنی داری با افراد باردار با فشارخون طبیعی نداشت (۱۲) و در مطالعه ولف و همکاران (۲۰۰۲) که به صورت مورد شاهدهی انجام شد، مقاومت به انسولین در سه ماهه اول، به عنوان یک پیشگوی پره‌اکلامپسی معرفی شد (۱۷). در مطالعه فوق کاهش گلوبولین متصل به هورمون جنسی، به عنوان شاخص مقاومت به انسولین

³ Free Androgen Index

پره اکلامپسی باشد. در مطالعه ولف و همکاران (۲۰۰۲)، مقاومت به انسولین را یک عامل خطر برای فشار خون بالای ناشی از بارداری ذکر کرد (۲۱). با این حال در مطالعه کارپنتر (۲۰۰۷)، مشخص شد که اثر پاتوژنیک مقاومت به انسولین بر روی پره اکلامپسی آینده مبهم است (۲۲). در مجموع با توجه به مطالعات ضد و نقیض فوق که برخی با مطالعه حاضر همخوانی داشت و در پاره‌های موارد، نتایج با مطالعه حاضر همخوانی نداشت، به نظر می‌رسد که همچنان نقش آندروژن‌ها در پاتوژنز پره اکلامپسی باید در گروه‌های بزرگتر مورد مطالعه قرار گیرد و نقاط کور احتمالی روشن شود.

نتیجه گیری

میزان آندروژن‌های سرم در زنان مبتلا به پره اکلامپسی بالاتر از زنان باردار با فشار خون طبیعی بود. این نکته ممکن است جهت یافتن نقش آنتی آندروژن‌ها در بررسی و پیشگیری از پره اکلامپسی راه گشا باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل پایان نامه خانم دکتر فرناز فاطمی جهت دریافت درجه تخصصی زنان و مامایی با شماره ۱۳۲۶۳ می باشد. بدینوسیله از همکاری و همراهی پرسنل محترم بیمارستان شهید اکبرآبادی، تشکر و قدردانی می شود.

در افراد غیر باردار در نظر گرفته شد که در سه ماهه اول بارداری، مورد مقایسه بین افراد با بارداری طبیعی و افرادی که در آینده مبتلا به پره اکلامپسی می‌شوند، قرار گرفت. در این مطالعه، سطوح SHBG در سه ماهه اول بارداری به طور معنی‌دار کمتر از گروهی بود که در آینده به پره اکلامپسی مبتلا نمی‌شدند. در این مطالعه همچنین افرادی که شاخص توده بدنی بالاتری داشتند، گلوبولین متصل به هورمون جنسی کمتری را نشان دادند و مطالعه کارلسن و همکاران (۲۰۰۵) که به روش مورد شاهدهی سطوح آندروژن‌ها در سه ماهه دوم بارداری مورد بررسی قرار داد، گزارش کردند که آندروستن دیون، تستوسترون واندکس تستوسترون آزاد، در هفته ۱۷ بارداری در افرادی که مبتلا به پره اکلامپسی می‌شدند، بالاتر بود. آنان چنین نتیجه گرفتند که احتمالاً آندروژن‌ها باید در ایجاد پره اکلامپسی نقش داشته باشند (۱۸). از دیگر شواهدی که احتمالاً نقش آندروژن‌ها را در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی پررنگ‌تر می‌کند، بررسی‌هایی است که در بیماران مبتلا به بالا بودن آندروژن‌ها که باردار می‌شوند، صورت گرفته است. ارتباط بین سابقه بیماری سندروم تخمدان پلی‌کیستیک که بالا بودن آندروژن‌ها یکی از شاخص‌های آن است، با عواقب بد بارداری از جمله پره اکلامپسی در مطالعات ذکر شده است (۱۹، ۲۰) که می‌تواند مطرح کننده خطر احتمالی ناشی از بالا بودن آندروژن‌ها در ایجاد

منابع

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams obstetrics. 23rd ed. New York:McGraw Hill;2010:706-11.
- Sibai B, Dekker G, Kupfermin M. Pre-eclampsia. Lancet 2003 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99.
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM, Sutton PD. Birth: final data for 2001. Natl Vital Stat Rep 2002 Dec 18;51(2):1-102.
- Dietl J. The pathogenesis of pre-eclampsia: new aspects. J Perinat Med 2000;28(6):464-71.
- Ficicioglu C, Kutlu T. The role of androgens in the aetiology and pathology of pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol 2003 Mar;23(2):134-7.
- Baker PJ, Ramey ER, Ramwell PW. Androgen-mediated sex differences of cardiovascular responses in rats. Am J Physiol 1978 Aug;235(2):242-6.
- Ajayi AA, Hercule H, Cory J, Hayes BE, Oyekan AO. Gender difference in vascular and platelet reactivity to thromboxane A(2)-mimetic U46619 and to endothelial dependent vasodilatation in Zucker fatty (hypertensive, hyperinsulinemic) diabetic rats. Diabetes Res Clin Pract 2003 Jan;59(1):11-24.
- Ajayi AA, Ogungbade GO, Okorodudu AO. Sex hormone regulation of systemic endothelial and renal microvascular reactivity in type-2 diabetes: studies in gonadectomized and sham-operated Zucker diabetic rats. Eur J Clin Invest 2004 May;34(5):349-57.
- Innes KE, Byers TE. Preeclampsia and breast cancer risk. Epidemiology 1999 Nov;10(6):722-32. Review.
- Troisi R, Potischman N, Roberts JM, Ness R, Crombleholme W, Lykins D, et al. Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. Int J Epidemiol 2003 Jun;32(3):455-60.

11. Ghorashi V, Sheikhvatan M. The relationship between serum concentration of free testosterone and preeclampsia. *Endokrynol Pol* 2008 Sep-Oct;59(5):390-2.
12. Salamalekis E, Bakas P, Vitoratos N, Eleptheriadis M, Creatsas G. Androgen levels in the third trimester of pregnancy in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 May 1;126(1):16-9.
13. Serin IS, Kula M, Basbug M, Unluhizarci K, Gucer S, Tayyar M. Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 Nov;80(11):1009-13.
14. Miller NR, Garry D, Cohe HW, Figueroa R. Serum androgen markers in preeclampsia. *J Reprod Med* 2003 Apr;48(4):225-9.
15. Gerulewicz-vannini D, Camero Y, Salas J, Hernandez-Andrade E. [High plasmatic androgen levels in women affected with pregnancy-induced hypertension] [Article in Spanish]. *Rev Invest Clin* 2006 May-Jun;58(3):228-33.
16. Hsu TY, Lan KC, Tsai CC, OU Cy, Cheng BH, Tsai My, et al. Expression of androgen receptor in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009 Sep;48(3):262-7.
17. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr;87(4):1563-8.
18. Carlsen SM, Romundstad P, Jacobsen G. Early second-trimester maternal hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: a prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 Feb;84(2):117-21.
19. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008Jan;26(1):72-84. Review.
20. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006 Nov-Dec;12(6):673-83.
21. Wolf M, Sandler L, Jimenez- Kimble R, Shah A, Ecker JL, Thadhani R. Insulin resistance but not inflammation is associated with gestational hypertension. *Hypertension* 2002 Dec;40(6):886-91.
22. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S246-50.