

1. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela
2. Universidad Del Zulia, Maracaibo, Venezuela
 - a Médico Residente del Postgrado de Ginecología y Obstetricia.
 - b Especialista en Ginecología y Obstetricia.
 - c Docente.

Responsabilidades éticas y conflictos de interés

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki de 1975 en su versión más actual.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaramos que hemos seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación en soporte papel y en Internet para la comunidad científica. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certificamos que no hemos recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio,

Conflicto de intereses: Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Recibido: 12 setiembre 2016

Aceptado: 19 marzo 2017

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil.

Hospital Central "Dr. Urquinaona"

Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

584162605233

sippenbauch@gmail.com

Citar como: Rivera-Pirela R, Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Reyna-Villasmil N, Fernández-Ramírez A. Colesterol sérico en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia. Rev Peru Ginecol Obstet. 2017;63(2):163-169.

Colesterol sérico en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia.

Serum cholesterol in the second trimester of pregnancy as a predictor of preeclampsia

Raúl Rivera-Pirela^{1,a}, Eduardo Reyna-Villasmil^{1,b}, Jorly Mejia-Montilla^{2,c}, Joel Santos-Bolívar^{1,b}, Duly Torres-Cepeda^{1,b}, Nadia Reyna-Villasmil^{2,c}, Andreina Fernández-Ramírez^{2,c}

RESUMEN

Objetivo. Establecer la utilidad de las concentraciones séricas de colesterol en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia. **Diseño.** Estudio de casos y controles. **Institución.** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. **Participantes.** 504 pacientes nulíparas con embarazos simples entre 17 y 20 semanas que acudieron a la consulta pre-natal. **Principales medidas de resultado.** Características generales, concentraciones séricas de colesterol y eficacia pronóstica. **Resultados.** Los casos fueron 41 embarazadas que desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 embarazadas fueron consideradas como controles (grupo B). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, edad gestacional y presión arterial sistólica y diastólica al momento de la realización de la ecografía ($p = ns$). La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de 35,0 +/- 3,2 semanas. Hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de colesterol sérico entre las pacientes del grupo A (224,1 +/- 22,9 mg/dL) y las pacientes del grupo B (185,0 +/- 20,1 mg/dL; $p < 0,0001$). Un valor de corte de 200 mg/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0,89 y tuvo sensibilidad del 75,6%, especificidad del 83,3%, valor predictivo positivo del 29,2% y valor predictivo negativo del 97,4%. **Conclusión.** Las concentraciones séricas de colesterol en el segundo trimestre pudieron predecir el desarrollo de preeclampsia en las gestantes estudiadas. **Palabras clave.** Colesterol; Preeclampsia, Predicción.

ABSTRACT

Objective: To establish the utility of serum concentrations of cholesterol in the second trimester of pregnancy as a predictor of the development of preeclampsia. **Design:** Case-control study. **Setting:** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. **Participants:** 504 nulliparous pregnant women between 17 and 20 weeks who assisted to Antenatal Consult. **Main outcome results:** General characteristics serum cholesterol concentrations and prognostic efficacy were evaluated. **Results:** Cases were 41 pregnant women who developed preeclampsia (Group A) and 463 pregnant women that were considered as controls (Group B). There were no differences in maternal age, gestational age and systolic and diastolic blood pressure at the moment of the ultrasound evaluation ($p = ns$). Gestational age at diagnosis of preeclampsia in group A was 35.0 +/- 3.2 weeks. There were significant differences in serum cholesterol concentrations between patients in group A (224.1 +/- 22.9 mg/dL) and patients in group B (185.0 +/- 20.1 mg/dL; $p < 0.0001$). A cut-off value of 200 mg/mL had a value under the curve of 0.89, sensitivity of 75.6%, specificity of 83.3%, positive predictive value of 29.2% and negative predictive value of 97.4%. **Conclusion:** Serum cholesterol concentrations in the second trimester could predict the development of preeclampsia in the pregnant women studied. **Keywords:** Cholesterol; Preeclampsia, Prediction.



INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un síndrome caracterizado por hipertensión y proteinuria que produce complicaciones y mortalidad materna y fetal alrededor de 5% a 10%⁽¹⁾. Se conoce que diversos factores como isquemia placentaria, disfunción endotelial, alteraciones de las sustancias vasoactivas están involucradas en el desarrollo de la preeclampsia⁽²⁾. La hipoxia placentaria es secundaria a la inadecuada invasión trofoblástica y remodelación de las arterias espirales uterinas, llevando a disfunción endotelial materna⁽³⁾.

Los conceptos actuales de la fisiopatología de la preeclampsia sugieren que la alteración de la función y el daño de las células endoteliales tienen papel importante. Se ha propuesto que la placenta pobremente perfundida es el origen de la disfunción sistémica materna actuando sobre las células endoteliales, produciendo lesión vascular⁽⁴⁾. Estudios previos han mostrado que en la preeclampsia los lípidos plasmáticos aumentan de forma substancial, por encima de las concentraciones observadas en el embarazo normal. Se ha propuesto que los cambios en el perfil lipídico pueden representar un papel en el daño endotelial característico en la preeclampsia⁽⁵⁾.

El colesterol es usado por la placenta para la síntesis de esteroides y los ácidos grasos son utilizados para la oxidación placentaria y la formación de membranas. Dado el papel fisiológico de la hiperlipidemia gestacional en el suministro de lípidos a un feto en rápido desarrollo, es posible que las preeclámpticas tengan alteraciones del metabolismo lipídico en un intento por compensar la alteración placentaria⁽⁶⁾. Tal mecanismo ha sido propuesto para explicar las altas concentraciones de triglicéridos observadas en las mujeres con preeclampsia⁽⁷⁾. Existen reportes de elevación significativa de las concentraciones de colesterol y triglicéridos en ayunas a las 10 semanas de gestación en embarazadas que posteriormente desarrollan preeclampsia leve y severa⁽⁸⁾. Pero la información sobre si el colesterol sérico puede ser un marcador confiable para el desarrollo de preeclampsia es escasa.

El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de las concentraciones séricas de colesterol en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia.

MÉTODOS

Se realizó un trabajo prospectivo observacional en embarazadas nulíparas con embarazos simples que fueron atendidas en la consulta prenatal ambulatoria del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, entre enero de 2012 y abril de 2016. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital antes del inicio de la investigación y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes. Las embarazadas que desarrollaron preeclampsia y aquellas que no, fueron comparadas con relación a las concentraciones de colesterol sérico durante el segundo trimestre.

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardíaca, hematológica, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional, hábito tabáquico, aquellas embarazadas en las cuales no se pudo obtener muestras de sangre y en las que habían utilizado medicamentos que alteraran la concentración de colesterol. También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia se definió como la presión arterial sistólica de 140 mmHg o más, o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más, confirmada por 6 h o más de diferencia. Mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1 a 2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 min de descanso, usando un esfigmógrafo de mercurio estándar con un manguito de 14 cm. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Korotkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mmHg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión



arterial sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y gineco-obstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre) y concentraciones séricas de colesterol. La edad gestacional se calculó sobre la fecha de la última menstruación y se corrigió por ultrasonido si las mediciones durante el primer trimestre mostraban una diferencia de más de 7 días. Las muestras de colesterol sérico se tomaron entre las 17 y 20 semanas de embarazo. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto, y se catalogaron de acuerdo al desarrollo de preeclampsia (casos; grupo A) o no (controles; grupo B).

Las muestras de sangre de la vena antecubital para la determinación se recolectaron en el momento de la realización de la evaluación ecográfica de rutina en todas las embarazadas seleccionadas durante el segundo trimestre del embarazo (17 a 20 semanas). A todas las muestras se las dejó coagular a temperatura ambiente y se almacenaron a -80°C hasta el momento de procesarlas. Posteriormente, fueron centrifugadas a 1 500 rpm por 10 minutos luego de 30 minutos de la toma la muestra y almacenadas con posterioridad a -70°C . Las mediciones plasmáticas de colesterol total se realizaron por una modificación del Protocolo Estándar de Investigación Clínica de Lípidos usando reactivos enzimáticos para la determinación, con métodos enzimáticos automáticos (COBAS® Integra Colesterol) en un analizador Roche/Hitachi® 74. Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio fue utilizado como resultado final. El coeficiente de variación intra- e inter-ensayo fue de 10%.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio +/- desviación estándar. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos ($p > 0,05$). La prueba de la t de Student para muestras no relacionadas se utilizó para el análisis de los grupos y para comparar las variables continuas. La precisión de las determinaciones del colesterol sérico materno para la predicción del desarrollo de preeclampsia se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo

y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se obtuvo los resultados de las mediciones de 504 embarazadas primigestas, de las cuales 41 pacientes (8,1%) desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 embarazadas (91,9%) fueron consideradas como controles (grupo B). Las características generales de los 2 grupos de embarazadas se muestran en la tabla 1. No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, edad gestacional y presión arterial sistólica y diastólica al momento de la realización de la ecografía ($p = \text{ns}$). La edad gestacional al momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de $35,0 \pm 3,2$ semanas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del parto, presión arterial sistólica y diastólica al momento del parto, proteinuria en 24 h y peso del recién nacido al nacer entre los 2 grupos de embarazadas ($< 0,0001$).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Características	Grupo A Casos (n = 41)	Grupo B Controles (n = 463)	p
Edad materna, años	22,9 +/- 2,5	22,6 +/- 2,2	ns
Índice de masa corporal, kg/m ²	28,6 +/- 4,5	27,2 +/- 4,4	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	18,3 +/- 0,9	18,5 +/- 0,8	ns
Presión arterial sistólica al momento del examen, mmHg	110,5 +/- 5,3	111,7 +/- 5,1	ns
Presión arterial diastólica al momento del examen, mmHg	77,5 +/- 4,2	77,2 +/- 3,8	ns
Edad gestacional al momento del parto, semanas	35,0 +/- 3,2	38,4 +/- 1,4	< 0,001
Presión arterial sistólica al momento del parto, mmHg	139,9 +/- 14,4	115,8 +/- 7,1	< 0,001
Presión arterial diastólica al momento del parto, mmHg	98,6 +/- 5,7	74,1 +/- 7,8	< 0,001
Proteinuria, g/24 horas	4,30 +/- 1,60	0,24 +/- 0,03	< 0,001
Peso del recién nacido al nacer, gramos	2757 +/- 900	3595 +/- 350	< 0,001



En la figura 2 se muestra los valores de las concentraciones de colesterol. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio entre las pacientes del grupo A (224,1 +/- 22,9 mg/dL) y las pacientes del grupo B (185,0 +/- 20,1 mg/dL; $p < 0,0001$).

En la figura 3 se muestra la curva operador-receptor para la precisión de las concentraciones de colesterol en la predicción de la preeclampsia. Un valor de corte de 200 mg/dL presentó un valor bajo la curva de 0,89 (intervalo de confianza de 95% [IC 95%], 0,84 - 0,94) y tuvo una sensibilidad de 75,6% (IC 95%; 59,7 - 87,6), especificidad de 83,8% (IC 95%; 80,0 - 87,2), valor predictivo positivo de 29,2% (IC 95%; 20,8 - 38,8) y valor predictivo negativo de 97,4% (IC 95%; 95,4

FIGURA 1. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE COLESTEROL EN EL SEGUNDO TRIMESTRE EN EMBARAZADAS QUE POSTERIORMENTE DESARROLLARON PREECLAMPSIA, COMPARADO CON LAS EMBARAZADAS CONTROLES SANAS.

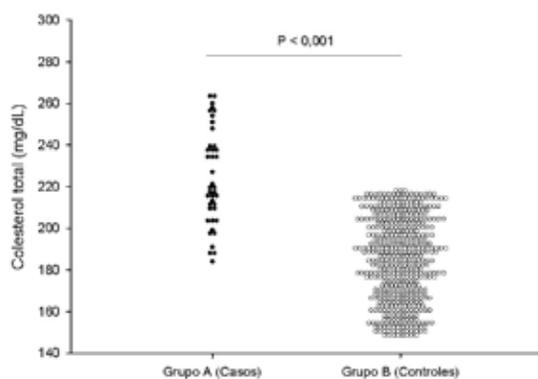
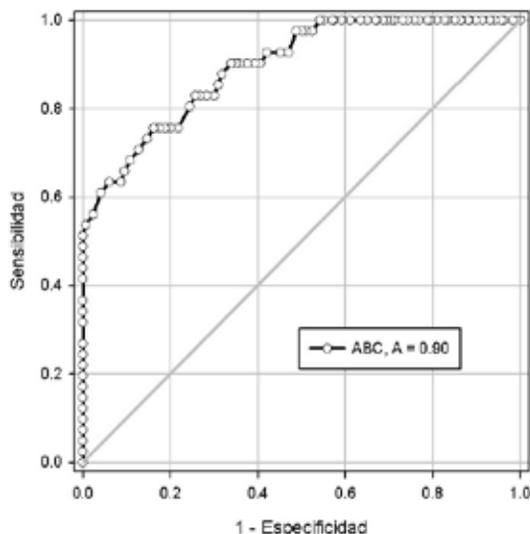


FIGURA 2. CURVA OPERADOR-RECEPTOR DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE COLESTEROL EN LA PREDICIÓN DE PREECLAMPSIA.



– 98,7) con una razón de probabilidad positiva de 4,6 (IC 95%; 3,4 - 6,0). La exactitud diagnóstica fue de 83,1%.

DISCUSIÓN

Los resultados de la presente investigación aportan evidencia de un aumento de las concentraciones de colesterol sérico en el segundo trimestre en embarazadas que posteriormente desarrollaron preeclampsia y que esta tiene una importante capacidad de discriminar entre las embarazadas que desarrollaron preeclampsia y las que no. La determinación de las concentraciones de colesterol puede contribuir al reconocimiento temprano de embarazadas con riesgo de preeclampsia antes de la aparición de los síntomas clínicos y las complicaciones de la preeclampsia para mejorar la resultante materno-fetal.

Durante el embarazo normal, las concentraciones de lípidos y lipoproteínas aumentan en forma marcada⁽⁹⁾. El aumento de las concentraciones de colesterol durante el embarazo promueve la acumulación de depósitos grasos maternos en los primeros dos tercios del embarazo para servir de fuente calórica para la madre y el feto⁽¹⁰⁾. La dislipidemia de las preeclámpticas es similar a las descritas en mujeres no embarazadas con hiperglucemia resistente a la insulina, muchas de las cuales tienen características del síndrome metabólico, incluyendo hipertensión⁽¹¹⁾. Esto sugiere que existe un proceso fisiopatológico similar al que ocurre en las preeclámpticas y puede contribuir a los cambios en el perfil lipídico aterogénico.

Los resultados de esta investigación, junto con el de investigaciones previas, indican que el aumento de las concentraciones séricas de colesterol precede a las manifestaciones clínicas de la preeclampsia. Además, puede ser un factor etiológico y fisiopatológico importante^(12,13). Al igual que los resultados de esta investigación, Dey y col⁽¹⁴⁾ encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de colesterol entre las pacientes que desarrollaron preeclampsia y las normotensas, a las 18 a 20 semanas de embarazo. Otra investigación reportó que las concentraciones de colesterol en el primer trimestre estaban asociadas en forma significativa con el riesgo de preeclampsia⁽¹⁴⁾. Las pacientes que presentaban elevación



de las concentraciones de colesterol tenían 5 veces más riesgo de preeclampsia después de ajustar diferentes factores como índice de masa corporal materno o edad gestacional. Un estudio posterior también encontró que existía un aumento de 3,6 veces en el riesgo de preeclampsia entre las embarazadas con concentraciones de colesterol superiores a 205 mg/dL antes de las 16 semanas⁽¹⁵⁾. Sin embargo, Cekmen y col⁽¹⁶⁾ no encontraron diferencias significativas en las concentraciones de colesterol.

Se ha propuesto que la preeclampsia en una enfermedad de 3 fases, que se basa en la alteración del balance entre los factores placentarios y la adaptación materna a ellos. La enfermedad se inicia con una tolerancia materna incompleta al trofoblasto alogénico (fase 1), seguido por una pobre placentación que lleva a disminución de la perfusión placentaria y escasa remodelación de las arterias espirales (fase 2)⁽¹⁷⁾. Como resultado, la placenta sometida a un exceso de estrés libera varios factores anti-angiogénicos (por ejemplo, endoglina soluble) y pro-angiogénicos (factor de crecimiento endotelial vascular soluble y factor de crecimiento placentario) que contribuyen a una respuesta inflamatoria materna exagerada (fase 3)⁽¹⁸⁾. Se considera que la alteración del balance de los factores angiogénicos incrementa la inflamación vascular materna con disfunción endotelial generalizada⁽¹⁹⁾.

Las mujeres con elevadas concentraciones de lípidos probablemente tienen disfunción endotelial preexistente que es agravada como resultado del reto fisiológico del embarazo⁽²⁰⁾; esta condición puede agravar la inflamación vascular materna. Es posible que las preeclámpticas tengan concentraciones basales más altas de colesterol antes del embarazo, pero solo un pequeño número de estudios ha evaluado las concentraciones previas al embarazo y no han sido capaces de determinar su impacto sobre el riesgo de preeclampsia⁽²¹⁾.

La asociación entre el aumento de las concentraciones de colesterol y el riesgo de preeclampsia es biológicamente posible y compatible con lo que se conoce de la fisiopatología del síndrome. Investigaciones previas han descrito que la elevación de las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas puede inducir disfunción endotelial secundaria al estrés oxidativo⁽²²⁾. Se generan radicales libres, los cuales son extre-

madamente reactivos, que interactúan con los ácidos grasos para producir peróxidos lipídicos con una vida media más larga⁽²³⁾. Los peróxidos lipídicos están normalmente presentes en las lipoproteínas y contribuyen a la regulación del tono vascular por estimulación de la vía enzimática del ácido araquidónico⁽²⁴⁾. Cuando el estrés oxidativo alcanza cierto nivel, ocurre daño celular, incluyendo daño estructural de las membranas celulares y el ADN en el núcleo y las mitocondrias, con alteración de las funciones celulares. El estrés oxidativo afecta el endotelio de los vasos de diferentes tejidos y órganos tanto en forma local como sistémica. Durante estos procesos, otras moléculas involucradas en la vasodilatación, como el óxido nítrico, son inhibidas por las altas concentraciones de peróxidos lipídicos⁽²⁵⁾.

También se ha descrito que la dislipidemia puede alterar la invasión trofoblástica, además de contribuir con la cascada de eventos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de la preeclampsia⁽²⁶⁾. En este desorden, existe hipoperfusión isquemia e hipoxia placentaria, la cual induce la liberación de varios mediadores a la circulación materna incluyendo hormonas, citocinas y especies reactivas de oxígeno (anión superóxido y peróxido de hidrogeno), las cuales producen disfunción endotelial y vasoconstricción sistémica permanente llevando a la aparición de preeclampsia.

El segundo mecanismo son los procesos patológicos por alteración de la regulación de la lipasa de lipoproteínas produciendo un perfil lipídico aterogénico. Se ha demostrado que el suero de las preeclámpticas tiene una alta relación de ácidos grasos libres / albúmina y aumento de la capacidad lipolítica, produciendo aumento de la captación endotelial de ácidos grasos libres, los cuales posteriormente son esterificados en triglicéridos⁽¹²⁾.

El tercer posible mecanismo puede ser la vía del síndrome metabólico. Las características metabólicas del síndrome de insulinoresistencia, junto con la hiperuricemia, también están presentes en la preeclampsia⁽²⁶⁾. Más aun, las mujeres con antecedentes de preeclampsia tienen concentraciones más elevadas de insulina en ayunas, lípidos y factores inflamatorios y de coagulación varios años después del parto comparado con mujeres con índice de masa corporal similar⁽²⁷⁾. Factores genéticos y ambientales que



contribuyen a la aparición del síndrome metabólico y de los desórdenes vasculares asociados pueden también ser importantes para determinar el desarrollo de la preeclampsia.

Estudios previos que evaluaron la asociación entre las concentraciones de lípidos durante el embarazo y el riesgo de preeclampsia han sugerido que las mediciones de lípidos es una forma de 'pesquisa' durante el embarazo temprano en mujeres con riesgo para desarrollar la patología⁽²⁸⁾. Los resultados de la investigación indican que las concentraciones de colesterol fueron significativamente diferentes entre las pacientes que desarrollan preeclampsia y aquellas que no desarrollan el síndrome en el segundo trimestre, por lo cual puede ser una herramienta ideal para la predicción efectiva de la aparición del síndrome. Aunque el colesterol total puede ser indicador clínico útil, la combinación con otros marcadores conocidos en las preeclámpticas, como aumento de la presión arterial media⁽²⁹⁾ y factor de crecimiento placentario⁽³⁰⁾, puede mejorar la utilidad para identificar a las embarazadas con el mayor riesgo de desarrollar preeclampsia.

Los hallazgos de la presente investigación permiten concluir que las concentraciones séricas de colesterol en el segundo trimestre del embarazo pudieron predecir el desarrollo de preeclampsia en las gestantes estudiadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(2):131-8. doi: 10.1097/MNH.000000000000105.
2. Liberis A, Stanulov G, Ali EC, Hassan A, Pagalos A, Kontomanolis EN. Pre-eclampsia and the vascular endothelial growth factor: a new aspect. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(1):9-13.
3. Brosens I, Benagiano G, Brosens JJ. The potential perinatal origin of placentation disorders in the young primigravida. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(5):580-5. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.013.
4. Wang Y, Gu Y, Zhang Y, Lewis DF. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):817-24.
5. Clausen T, Djurovic S, Henriksen T. Dyslipidemia in early second trimester is mainly a feature of women with early onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2001;108(10):1081-7.
6. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, Friedrich I, Kin-ner M, Baumstark MW, et al. Low density lipoprotein (LDL) subfractions during pregnancy: accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4543-50.
7. Eloranta ML, Heiskanen J, Hiltunen M, Helisalmi S, Mannermaa A, Heinonen S. Apolipoprotein E alleles in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(9):966-8.
8. Gratacós E, Casals E, Sanllehy C, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. Variation in lipid levels during pregnancy in women with different types of hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75(10):896-901.
9. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens*. 2014;32(4):849-56. doi: 10.1097/HJH.000000000000090.
10. Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci*. 2009;16(5):431-7. doi: 10.1177/1933719108330569.
11. Mayans L. Metabolic syndrome: insulin resistance and prediabetes. *FP Essent*. 2015;435:11-6.
12. Lei Q, Lv LJ, Zhang BY, Wen JY, Liu GC, Lin XH, et al. Ante-partum and post-partum markers of metabolic syndrome in pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2011;25(1):11-7. doi: 10.1038/jhh.2010.29.
13. Ray JG, Diamond P, Singh G, Bell CM. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG*. 2006;113(4):379-86.
14. Dey M, Arora D, Narayan N, Kumar R. Serum cholesterol and ceruloplasmin levels in second trimester can predict development of pre-eclampsia. *N Am J Med Sci*. 2013;5(1):41-6. doi: 10.4103/1947-2714.106198.
15. Enquobahrie DA, Williams MA, Butler CL, Frederick IO, Miller RS, Luthy DA. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2004;17(7):574-81.
16. Cekmen MB, Erbagci AB, Balat A, Duman C, Maral H, Ergen K, et al. Plasma lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy induced hypertension. *Clin Biochem*. 2003;36(7):575-8.
17. Hsu P, Nanan RK. Innate and adaptive immune interactions at the fetal-maternal interface in healthy human pregnancy and pre-eclampsia. *Front Immunol*. 2014;5:125. doi: 10.3389/fimmu.2014.00125.
18. Hartley JD, Ferguson BJ, Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):268-77. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.026.
19. Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirculation*. 2014;21(1):4-14. doi: 10.1111/micc.12079.
20. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol*. 2013;99(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.jri.2013.05.003.
21. Veerbeek JH, Hermes W, Breimer AY, van Rijn BB, Koenen SV, Mol BW, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-on-



- set preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertension*. 2015;65(3):600-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04850.
22. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. *Trends Mol Med*. 2015;21(2):88-97. doi: 10.1016/j.molmed.2014.11.009.
 23. Schwarzländer M, Murphy MP, Duchon MR, Logan DC, Fricker MD, Halestrap AP, et al. Mitochondrial 'flashes': a radical concept rephined. *Trends Cell Biol*. 2012;22(10):503-8. doi: 10.1016/j.tcb.2012.07.007.
 24. Zhang PY, Xu X, Li XC. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(20):3091-6.
 25. Scioscia M, Karumanchi SA, Goldman-Wohl D, Robillard PY. Endothelial dysfunction and metabolic syndrome in preeclampsia: an alternative viewpoint. *J Reprod Immunol*. 2015;108:42-7. doi: 10.1016/j.jri.2015.01.009.
 26. Wild R, Weedon EA, Wilson D. Dyslipidemia in pregnancy. *Cardiol Clin*. 2015;33(2):209-15. doi: 10.1016/j.ccl.2015.01.002.
 27. Wenger NK. Recognizing pregnancy-associated cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol*. 2014;113(2):406-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.054.
 28. Griffin M, Shennan AH. Clinical applications of biomarkers in preeclampsia. *Biomark Med*. 2014;8(4):459-70. doi: 10.2217/bmm.14.19.
 29. Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2008;51(4):1027-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104646.
 30. Hassan MF, Rund NM, Salama AH. An elevated maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio at midtrimester is a useful predictor for preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:202346. doi: 10.1155/2013/202346.

