

Hipertrigliceridemia y preeclampsia: papel fisiopatológico y evidencia actual

María Paula Martínez Linares*

Juan Guillermo Lozano de Castro*

Resumen

La preeclampsia es una patología con alta incidencia y morbimortalidad materno-fetal, especialmente en países en vía de desarrollo. Aunque no se conoce con certeza su etiología, estudios realizados hasta el momento señalan a la disfunción endotelial como factor crítico en la génesis, desarrollo y complicaciones de esta enfermedad. Entre los factores más estudiados se encuentra el fenómeno de peroxidación lipídica, que a su vez puede ser consecuencia de un aumento en los lípidos circulantes de la gestante, en particular los triacilgliceroles. El presente artículo hace una descripción del posible papel de los lípidos en la fisiopatología de la preeclampsia y la evidencia actual acerca del fenómeno de hipertrigliceridemia en las mujeres preeclámpicas. [Martínez MP, Lozano JG. *Hipertrigliceridemia y preeclampsia: papel fisiopatológico y evidencia actual. MedUNAB 2005; 8:118-123*].

Palabras clave: Preeclampsia, disfunción endotelial, peroxidación lipídica, hipertrigliceridemia.

Summary

Hypertriglyceridemia and preeclampsia: Its physiological role and up-to-date evidence. Preeclampsia is a disease with a high incidence for maternal and fetal morbidity and mortality, mainly in developing countries. Although its etiology remains unclear, several studies have shown that endothelial cell dysfunction plays an important role in the genesis, development and complications related to this disease. Among the different processes, lipid peroxidation is involved in what could be an increase in serum lipid concentrations in pregnant women, especially triglycerides. The aim of this review is to describe the role of lipids in the pathophysiology of preeclampsia and the current evidence about the finding of hypertriglyceridemia and its development.

Key words: Preeclampsia, endothelial cell dysfunction, lipid peroxidation, triglycerides.

Introducción

La preeclampsia (PE) es un síndrome exclusivo de la gestación humana, cuya incidencia es causante de una elevada morbimortalidad materna y fetal.¹

Aunque existen variaciones entre las diferentes poblaciones, la incidencia mundial de esta patología oscila entre un 5 y 7% de todos los embarazos, porcentaje que aumenta considerablemente en poblaciones de alto riesgo.²

En los países en vía de desarrollo tanto su incidencia como sus complicaciones son mucho más elevadas, probablemente debido a sus particulares condiciones socioeconómicas y sanitarias.^{3,4} En Colombia, país donde la mortalidad materna asociada a la PE es 10 veces mayor a la observada en Estados Unidos,² su incidencia varía entre un 13 y 18%,³ haciendo de ella una entidad de especial

interés en el ámbito obstétrico por su alto impacto social y económico.⁵

Aunque se han expuesto diversas hipótesis acerca de su etiología, el consenso actual define a la PE como una enfermedad compleja, en la que un conjunto de factores medio ambientales (nutricionales, infecciosos, inmunológicos) en asociación con una susceptibilidad genética, determinan la presentación y curso de ésta.⁶ Por tanto, la identificación de factores de riesgo modificables constituye uno de los principales objetivos de las investigaciones en ese campo.

Varios autores han resaltado la presencia de un desbalance entre sustancias oxidantes y antioxidantes como factor determinante en la fisiopatología de la PE.^{7,8} Dicha

* Estudiante, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Sta. Martínez, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia. E-mail: mariapaulis@gmail.com

Artículo recibido: 2 de junio de 2005; aceptado: 30 de julio de 2005.

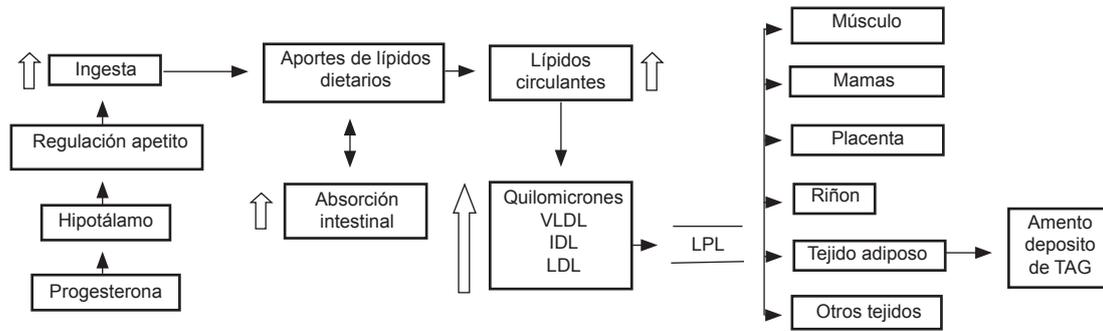


Figura 1. Sucesos responsables de la acumulación de TAG durante el primer trimestre de gestación.

alteración se presenta estrechamente relacionada con variables nutricionales, infecciosas y metabólicas,⁹ dentro de las cuales la presencia de mayores niveles de lípidos circulantes y en particular triacilgliceroles (TAG) son causa de mayor producción de sustancias oxidantes.⁸

En el presente artículo se describirán brevemente algunos conceptos básicos de la PE y la disfunción endotelial, así como el posible papel fisiopatológico de los lípidos en el desencadenamiento de ésta última. Adicionalmente se revisará el papel de las alteraciones en los niveles de TAG en el desarrollo de PE.

Triglicéridos en el embarazo normal

El embarazo es una condición que implica una adaptación metabólica para suplir los requerimientos del feto en desarrollo. Entre los diversos cambios asociados a la gestación se encuentra el aumento de los lípidos circulantes que a su vez conlleva a algún grado de peroxidación lipídica. En condiciones normales, este fenómeno se ve compensado por una elevación paralela en los sistemas antioxidantes,¹⁰ evitando así las posibles consecuencias que pudieran derivarse de esta situación.

Durante el embarazo normal hay un incremento significativo en el nivel de TAG circulantes que obedece a necesidades específicas del feto y que se consigue mediante diversos procesos de adaptación metabólica a estos requerimientos.¹¹ Se calcula que este incremento puede ser entre un 200%-400% de los valores pregestacionales de TAG.^{12,13}

El embarazo se puede dividir en dos etapas: una anabólica que ocurre básicamente a expensas de la hiperfagia materna y la lipogénesis en el tejido adiposo. En esta primera etapa, que comprende los dos primeros trimestres de la gestación, se almacenan las reservas necesarias para el crecimiento fetal acelerado que ocurre en el último trimestre. La etapa catabólica se presenta en el último trimestre y es en ella en la que ocurre la utilización de los depósitos grasos por parte del feto.¹⁴ A continuación se hará una explicación más detallada de estos procesos.

En el primer trimestre los TAG aumentan progresivamente en el torrente sanguíneo, fenómeno secundario a la elevada ingesta y absorción de alimentos ricos en lípidos; al parecer la progesterona es responsable de este cambio fisiológico en la regulación del apetito a través del hipotálamo.¹⁵ Adicionalmente se presenta un aumento en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL), enzima encargada de la hidrólisis de los TAG.^{15, 16} Estos fenómenos son los responsables de la formación de la reserva de TAG en el tejido adiposo en el primer trimestre de gestación (figura 1).

Durante el segundo trimestre, la acumulación de lípidos en el tejido adiposo sigue constante y en aumento. Sin embargo, hacia el final de este periodo se presenta un aumento sustancial de lipoproteínas ricas en TAG como los quilomicrones y las VLDL.¹¹

En el tercer trimestre de gestación, el crecimiento fetal es más rápido que en los trimestres pasados y aunque la demanda fetal de nutrientes es mayor, los requerimientos maternos disminuyen considerablemente.¹⁵ Este fenómeno se explica por la hipertrigliceridemia del tercer trimestre, dada por la movilización acelerada de las reservas grasas acumuladas durante el primer y segundo trimestres.¹⁷

En esta elevación de TAG están involucrados los siguientes fenómenos: el incremento de los niveles de todas las lipoproteínas durante el segundo trimestre de la gestación, en especial las ricas en TAG (quilomicrones y VLDL), el incremento en la producción endógena de TAG que se presenta por la mayor actividad de la lipasa hepática estimulada por los estrógenos, el aumento en la captación hepática de ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis del tejido adiposo de reserva que posteriormente se transportan hacia la sangre, el aumento del apetito con reducción del tránsito gastrointestinal que conlleva a un mayor aporte de TAG provenientes de la dieta¹⁵ y, por último, la disminución de la actividad de la LPL, especialmente del tejido adiposo, que favorece la acumulación de TAG en sangre (figura 2).¹¹

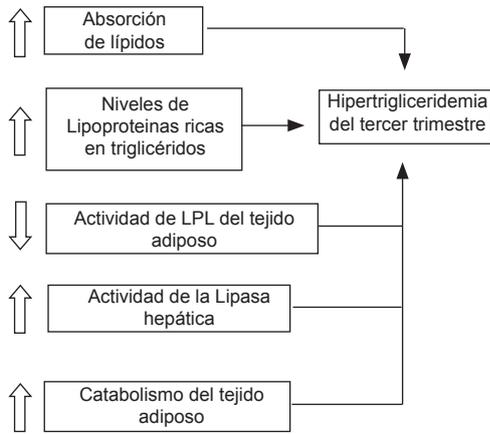


Figura 2. Hipertrigliceridemia del tercer trimestre

La hipertrigliceridemia del tercer trimestre es un proceso fundamental, ya que a través de diversos mecanismos los TAG pueden ser utilizados para el crecimiento y desarrollo del feto: 1) los TAG son utilizados en la cetogénesis. Los cuerpos cetónicos cruzan fácilmente la placenta y son utilizados por el feto; 2) la presencia LPL en la placenta permite que los ácidos grasos esenciales que son transportados en la circulación materna en forma de TAG.¹⁴ Adicionalmente juegan un papel importante en la futura lactancia post-parto,¹⁵ ya que la inducción de LPL en glándula mamaria alrededor del parto dirige los TAG circulantes a este órgano para la síntesis de leche.¹⁴

A pesar que estos procesos se consideran normales en la gestación humana, diversos estudios han mostrado que podría existir una correlación positiva entre los niveles aumentados de TAG en sangre y el posterior desarrollo de PE; sin embargo, las bases fisiopatológicas no son muy claras. Al parecer un simple aumento de sustrato oxidante (lípidos circulantes) que logre superar la capacidad amortiguadora antioxidante propia del embarazo, podría ser responsable de la liberación de productos derivados de la oxidación que pueden afectar la integridad de la membrana celular y generar una cascada de eventos que culminan en disfunción endotelial,¹⁷ como se expone a continuación.

Papel fisiopatológico de la hiperlipidemia en la preeclampsia

Preeclampsia. La PE, síndrome característico del embarazo que ocurre después de la vigésima semana de gestación (o antes, en enfermedades del trofoblasto como mola hidatidiforme o hidrops fetal) se caracteriza por la presencia de una presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, en gestantes previamente normotensas, acompañado por proteinuria (excreción urinaria ≥ 0.3 gramos en orina de 24 horas o \geq

una cruz leída con tira reactiva en una muestra tomada al azar).⁶

Se han planteado diversas hipótesis para explicar su fisiopatología, entre las que se destacan: placentación anormal,³ polimorfismos genéticos,¹⁸⁻²³ infecciones²⁴ y factores nutricionales.²⁵⁻²⁹

Aún cuando se encuentra una gran diversidad de elementos asociados con el desarrollo de PE, la interacción de todos ellos confluye en disfunción endotelial.

Disfunción endotelial. La disfunción endotelial es una alteración en las funciones básicas de la pared vascular tales como: regulación del flujo sanguíneo, agregación y adhesión plaquetaria, migración de monocitos al interior de la pared vascular, crecimiento de músculo liso, entre otros.³⁰ Lo anterior es consecuencia del desbalance entre agentes oxidantes (radicales libres) y antioxidantes a favor de los primeros que, en exceso, pueden causar innumerables daños tisulares en un proceso que se conoce como estrés oxidativo.^{31, 32} Es así como este proceso, está implicado en alteraciones tales como: disminución en la síntesis de prostaciclina, disminución en la disponibilidad de óxido nítrico (NO) y una elevada expresión de moléculas de adhesión celular y factores protrombóticos,¹⁷ eventos todos asociados con la PE.

Radicales libres. Los radicales libres se definen como una sustancia química con un electrón no apareado. Este electrón tiene la tendencia a buscar pareja, lo cual lo convierte en una sustancia química muy inestable, reactiva y de vida corta, que cuenta con gran capacidad de combinarse inespecíficamente, alterando moléculas constitutivas tales como carbohidratos, lípidos, ácidos nucleicos y sus respectivos derivados, con una importante repercusión en la función celular.^{10, 33, 34} De éstos, los más asociados con daño endotelial son el peroxinitrito (ONOO⁻) y el anión superóxido (O₂⁻).³⁵

Considerando que una excesiva cantidad de radicales libres resulta perjudicial para la integridad tisular del organismo, es importante señalar uno de los procesos que garantiza un suministro continuo de RL: la peroxidación lipídica.

Peroxidación lipídica. La peroxidación lipídica es una reacción en cadena iniciada por el ONOO⁻, que mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de los ácidos grasos poliinsaturados, lleva a la formación de hidroperóxidos y provoca la reacción de radicales libres, causando daños en el endotelio.³⁶

La formación de ONOO⁻ es dependiente de la reacción del NO con el O₂⁻. Esta reacción es tres veces más rápida que la dismutación del ONOO⁻ por la superóxido dismutasa (SOD), lo que significa que si hay un aumento en la disponibilidad de O₂⁻ a partir del endotelio o el músculo liso, aumentará a su vez la concentración de ONOO⁻, un fuerte

Tabla 1. Estudios que asocian niveles elevados de triglicéridos con la preeclampsia

Autor (año)	País	Sujetos	TAG en PE Vs controles	p
Ware-Jauregui ⁴⁷ (1999)	Perú	125 preeclámpticas 179 controles (pareadas por edad y edad gestacional)	300,9 ± 9,42 Vs 249,2 ± 6,35 mg/dL. Se aprecia aumento progresivo del riesgo de PE con sucesivos cuartiles superiores (OR 1, 1,62, 2,21, 5 con el cuartil inferior como referente)	<0.01
Sattar ¹² (1997)	Reino Unido	8 preeclámpticas 8 controles (pareadas por edad, edad gestacional y peso pregestacional)	3,68 Vs 1,93 mmol/L	0.004
Hubel ⁴⁷ (1996)		8 preeclámpticas 9 controles	370 Vs 162 mg/dL	<0.02
Wakatsuki ⁴⁹ (2000)	Japón	12 preeclámpticas 12 controles (pareadas por edad y edad gestacional)	311,6 ± 85,9 Vs 217,2 ± 49,3 mg/dL	<0.01
Winkler ⁵⁰ (2003)	Alemania	15 preeclámpticas 23 controles	340 ± 100 Vs 235 ± 66 mg/dL	<0.05
Williams ⁵¹ (2003)	Zimbabue	173 preeclámpticas 186 controles	152,4 ± 63 Vs 116,8 ± 35,4 mg/dl. Aumento progresivo del riesgo de PE con sucesivos cuartiles superiores (OR 1, 1,7, 2, 5,6 con el cuartil inferior como referente)	<0.01
Enquobahrie ⁵² (2004)	Estados Unidos	57 preeclámpticas 510 controles	13,6% mayor concentración de TAG; OR 4.1 con niveles >133 mg/dL	<0.05
Ramsay ⁵³ (2004)	Escocia	15 preeclámpticas 30 controles (pareadas por índice de masa corporal del primer trimestre de embarazo)	3,2 (2,75-4,75) Vs 2,33 (2,05-2,95) mmol/L	<0.01
Manten ⁵⁴ (2005)	Países Bajos	30 preeclámpticas 20 controles	3 (1,72-5,19) Vs 2.1 (1,1-5,17) mmol/L	<0.05

TAG (triglicéridos); PE (preeclampsia)

oxidante.³⁷ A su vez, el O₂[•] es altamente reactivo y causa cambios en la composición química y ultraestructural de las células, así como en la estructura de las enzimas.³⁸ Cualquier situación que genere un aumento en la cantidad de O₂[•] aumentará también la cantidad de ONOO⁻, como sucede en estados en los que se encuentran alteradas algunas de las variables del perfil lipídico.³⁹⁻⁴²

En cultivos de tejido placentario se ha visto que la modificación de los lípidos circulantes por reacciones como la oxidación, disminuye la secreción de progesterona, afectando el proceso de placentación, uno de los fenómenos fisiopatológicos asociados a la PE.¹⁷

Teniendo en cuenta estos planteamientos y de acuerdo a la evidencia actual, se puede afirmar que la peroxidación lipídica, que conduce a un estado de estrés oxidativo^{7, 10, 43-45} juega un papel importante en el desarrollo de PE^{7, 8} y que las alteraciones en el perfil lipídico están implicadas directamente en este proceso (figura 3).

Triglicéridos y preeclampsia

Varios trabajos han estudiado la relación entre los niveles de TAG y el posterior desarrollo de PE. La gran mayoría de estos trabajos coinciden en afirmar que existe una diferencia significativa en los niveles de TAG a favor de las mujeres preeclámpticas Vs. las gestantes normoten-

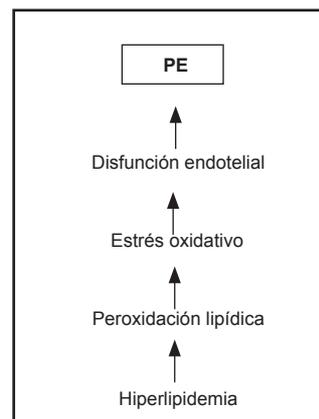


Figura 3. Planteamiento esquemático del papel fisiopatológico de la hiperlipidemia en el desarrollo de PE.

sas. En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos de estas investigaciones y sus hallazgos.

Algunos de estos autores han ido más allá en la búsqueda de una explicación fisiopatológica del papel de esta elevación de TAG, existiendo una tendencia elevada a implicar a los TAG como responsables de un proceso similar al que se observa en la enfermedad aterosclerótica.¹² Asimismo, han comparado las acciones de esta fracción lipídica con las observadas en la diabetes mellitus y la enfermedad coronaria.¹¹

Triglicéridos y la generación de LDL pequeñas y densas (tipo III). Las LDL III son una fracción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) ricas en TAG que no son captadas fácilmente por los tejidos periféricos, razón por la que tienen una mayor susceptibilidad a la oxidación, a ser fagocitadas por los macrófagos, promoviendo la formación de LDL pequeñas y densas, tipo III.^{12,13} Esta fracción de LDL favorece la síntesis de tromboxanos y aumenta el calcio intracelular en el músculo liso de los vasos sanguíneos, contribuyendo así al vasoespasmo y a la disfunción endotelial.⁵⁴

Los TAG son los mayores determinantes en la formación de las LDL III aportando el 40-60% de la variabilidad del diámetro de las LDL.¹² En un estudio longitudinal de Sattar y cols en mujeres embarazadas sanas, encontraron que aquellas mujeres que al principio de la gestación presentaron mayores concentraciones de TAG circulantes, tuvieron una conversión mayor de LDL a LDL III.¹³ Por su parte, Ogura y cols realizaron un estudio comparando mujeres preeclámpticas Vs. embarazadas normotensas a término encontrando que, en la semana 37, el grupo de las preeclámpticas presentaba un diámetro pico de LDL significativamente menor que el grupo control ($p < 0.05$) asociado a mayores niveles de TAG que el grupo sano, y que la concentración de estas lipoproteínas disminuía significativamente cuatro semanas postparto.⁵⁴ Belo y cols, encontraron que las mujeres preeclámpticas presentan un diámetro menor de LDL comparadas con el grupo control, y que existe una correlación inversa entre los niveles de TAG y el diámetro de las LDL.⁵⁵

Triglicéridos, peroxidación lipídica y disfunción endotelial. Un estudio realizado en 1991 por Lorentzen y cols, encontró que las concentraciones de TAG en suero de mujeres preeclámpticas eran mayores que en el suero de controles sanas. Ellos demostraron su papel en la disfunción endotelial al observar en células endoteliales cultivadas, sometidas al suero de mujeres preeclámpticas, una menor liberación de prostaciclina, conocido vasodilatador.¹⁶ Por otro lado, Hubel y cols, estudiaron las concentraciones de las diferentes variables del perfil lipídico y niveles de malondialdehído (MDA) (un metabolito de la peroxidación lipídica) en mujeres nulíparas con PE y gestantes sanas, encontrando en las primeras un aumento significativo de los niveles de TAG comparado con las segundas y una correlación positiva entre los niveles de TAG y los de malondialdehído, formulando la hipótesis de que esta elevación de TAG es potencial desencadenante de peroxidación lipídica.⁴⁷ Estos hallazgos fueron corroborados por Var y cols, y por Cekmen y cols, quienes encontraron niveles significativamente mayores de MDA en preeclámpticas comparadas con controles ($p = 0.0003$ y $p < 0.001$, respectivamente).^{56, 57}

Conclusión

La PE es una patología multifactorial con una alta incidencia y morbimortalidad. Esto tiene especial importancia

en países en vía de desarrollo en los que la carencia de recursos y la deficiente infraestructura en salud hace necesaria la identificación de factores de riesgo fácilmente detectables y modificables desde el control prenatal. Diversos estudios han mostrado una correlación positiva entre los niveles de TAG y el desarrollo de PE; estos hallazgos señalan la necesidad de realizar estudios de cohorte para establecer la utilidad de pruebas económicas como el perfil lipídico como herramienta para detectar y por ende disminuir mediante intervenciones sencillas en el estilo de vida, el desarrollo de esta patología y así reducir los costos sociales y económicos derivados de sus complicaciones.

Referencias

1. Uriza G, López G, Riano G. Estudio hospitalario de mortalidad materna (estudio 400). *Rev Col Obst Ginecol* 1982; 33:325-36.
2. Gómez P, Ruiz N, Pulido J. Mortalidad materna en el Instituto Materno Infantil de Santafé de Bogotá D.C. 1985-1989. *Rev Col Obst Ginecol* 1993; 44:39-47.
3. Cifuentes R. Hipertensión arterial y embarazo. En: Cifuentes R (ed). *Obstetricia*. Feriva, Cali, 5 ed, 2000: 749-51.
4. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359-75.
5. López-Mayorga, López-Jaramillo P. Epidemiología de la hipertensión inducida por el embarazo: situación nacional. En: López-Jaramillo P (ed). *Hipertensión inducida por el embarazo. Fisiopatología y Prevención*. UNICEF, Ediciones Científicas, Quito, 1993;1-13.
6. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-S22.
7. Barden A, Ritchie J, Walters B, Michael C, Rivera J, Mori T, et al. Study of plasma factors associated with neutrophil activation and lipid peroxidation in preeclampsia. *Hypertension* 2001;38: 803-8.
8. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222:222-35.
9. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359-75.
10. Teppa-Garrán A, Oviedo NJ, Proverbio T, Proverbio F, Marín R. Patogenia de la preeclampsia. <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeSiete/Articulos/BiologiaCelular/ArchivosHTML/introduc.htm>. Consulta: 15 de Mayo de 2005.
11. Osorio JH. Metabolismo de los lípidos durante el embarazo. <http://www.encolombia.com/obstetricia51200metabolismo.htm>. Consulta: 3 de Junio de 2005.
12. Sattar N, Bendomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol* 1997; 89:403-8.
13. Sattar N, Greer IA, Loudon J, Lindsay G, McConnell M, Shepherd J, et al. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma trygliceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2483-91.
14. Herrera E. Metabolismo lipídico durante la gestación. *Aliment Nutr Salud* 1997; 4:43-9.

15. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:430-4.
16. Lorentzen B, Endresen MJ, Hovig T, Haug E, Henriksen T. Sera from preeclamptic women increases the content of triglycerides and reduce the release of prostacyclin in cultured endothelial cells. *Thromb Res* 1991; 63:363-72.
17. Clapés S. Diabetes Mellitus, estrés oxidativo y embarazo. *Rev Cub Invest Biomed* 2000; 19:191-5.
18. Sohda S, Arinami T, Hamada H, Yamada N, Hamaguchi H, Kubo T. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and preeclampsia. *J Med Genet* 1997; 34:525-6.
19. Spina V, Aleandri V, Morini F. The impact of the factor V Leiden mutation on pregnancy. *Hum Reprod Update* 2000; 6:301-6.
20. Kim YJ, Williamson RA, Chen K, Smith JL, Murray JC, Merrill DC. Lipoprotein lipase gene mutations and the genetic susceptibility of preeclampsia. *Hypertension* 2001; 38:992-6.
21. Williams MA, Farrand A, Mittendorf R, Sorensen TK, Zingheim RW, O'Reilly GC, et al. Maternal second trimester serum tumor necrosis factor-alpha-soluble receptor p55 (sTNFp55) and subsequent risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 1999; 149:323-9.
22. O'Brien M, McCarthy T, Jenkins D, Paul P, Dausset J, Carosella ED, et al. Altered HLA-G transcription in pre-eclampsia is associated with allele specific inheritance: possible role of the HLA-G gene in susceptibility to the disease. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58:1943-9.
23. Serrano NC, Páez MC, Martínez MP, Casas JP, Gil L, Navarro AA. Bases genéticas y moleculares de la preeclampsia. *MedUNAB* 2002; 5:185-94.
24. Abi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Frankowski RF, Willmore LJ. Case-Control study of the risk factors. *Am J Epidemiol* 1995; 142:437-41.
25. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk, a randomized trial. *Lancet* 1999; 354:810-6.
26. May JM, Qu ZC, Whitesell RR, Cobb CE. Ascorbate recycling in human erythrocytes: role of GSH in reducing dehydroascorbate. *Free Radic Biol Med* 1996; 20:543-51.
27. Nishikimi M. Oxidation of ascorbic acid with superoxide anion generated by the xanthine-xanthine oxidase system. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 63:463-8.
28. Jialal I, Grundy SM. Effect of dietary supplementation with alpha-tocopherol on the oxidative modification of low density lipoprotein. *J Lipid Res* 1992; 33:899-906.
29. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD001059.
30. López-Jaramillo P. *Bioquímica del endotelio vascular: implicaciones biológicas y clínicas*. Bogotá D.C. Horizonte impresores Ltda, 5 ed, 2001.
31. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 1997; 100:2153-57.
32. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis: oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response. A new perspective. *Hypertension* 1995;25:155-61.
33. Darley-Husmar V, Wiseman H, Halliwell B. Nitric Oxide and oxygen radicals: a question of balance. *FEBS Lett* 1995; 369:131-5.
34. Huberman A. La importancia médica de los radicales libres de oxígeno. *Gac Méd Méx* 1996; 132:186-95.
35. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med* 2000; 28:N37-52.
36. Beckman JS, Crow JP. Pathological implications of nitric oxide, superoxide and peroxynitrite formation. *Biochem Soc Trans* 1993; 21:330-4.
37. Munzel T, Harrison DG. Increased superoxide in heart failure a biochemical baroreflex gone awry. *Circulation* 1999; 100:216-8.
38. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996; 97:1916-23.
39. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DJ. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91:2546-51.
40. White CR, Darley-Usmar V, Berrington WR, McAdams M, Gore JZ, Thompson JA, et al. Circulating plasma xanthine oxidase contributes to vascular dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:8745-9.
41. Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO, Quyyumi AA, Panza JA. Xanthine oxidase inhibition improves endothelium dependent vasodilatation in hypercholesterolemia but not in hypertensive patient. *Hypertension* 1997; 30:57-63.
42. Kuman CA. Lipid peroxides, antioxidants and nitric oxide in patients with preeclampsia and essential hypertension. *Med Sci Monit* 2000; 6:901-7.
43. Yanik FF. Preeclampsia associated with increased lipid peroxidation and decreased serum vitamin E levels. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64:27-33.
44. Roggensack AM, Zhang Y, Davidge ST. Evidence for peroxynitrite formation in the vasculature of women with preeclampsia. *Hypertension* 1999; 33:83-9.
45. Sattar N, Greer IA, Loudon J, Lindsay G, McConnell M, Shepherd J, Packard CJ. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: Threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2483-91.
46. Ware-Jauregui S, Sanchez SE, Zhang C, Laraburre G, King IB, Williams MA. Plasma lipid concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67:147-55.
47. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, Hauth BA, Sims CJ, Roberts JM. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:975-82.
48. Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, Shinohara K, Fukaya T. Lipoprotein particles in preeclampsia: susceptibility to oxidative modification. *Obstet Gynecol* 2000; 96:55-9.
49. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, Friedrich I, Kinner M, Baumstark MW, et al. Triglyceride-rich lipoproteins are associated with hypertension in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1162-6.
50. Williams MA, Woelk GB, King IB, Jenkins L, Mahomed K. Plasma carotenoids, retinol, tocopherols, and lipoproteins in preeclamptic and normotensive pregnant Zimbabwean women. *Am J Hypertens* 2003;16:665-72.
51. 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; 17:574-81.
52. Ramsay JE, Ferrell WR, Crawford L, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Divergent metabolic and vascular phenotypes in pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: relevance of adiposity. *J Hypertens* 2004; 22:2177-83.

53. Manten GTR, van der Hoek YY, Sikkema JM, Voorbij HAM, Hammeteman TM, Visser GHA, et al. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Med Hypoth* 2005; 64:162-9.
54. Ogura K, Miyatake T, Fukui O, Nakamura T, Kameda T, Yoshino G. Low-density lipoprotein particle diameter in normal pregnancy and preeclampsia. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9:42-7.
55. Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quintanilha A, et al. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002; 162:425-32.
56. Var A, Kuscu NK, Koyuncu F, Uyanik BS, Onur E, Yildirim Y, et al. Atherogenic profile in Preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268:45-7.
57. 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; 36:575-8.