

Homocisteína y perfil de lípidos en embarazo normal y embarazo complicado con preeclampsia

RESUMEN

Antecedentes: la preeclampsia es una de las complicaciones severas más comunes del embarazo. Es responsable, asimismo, de altas tasas de morbilidad y mortalidad maternoinfantiles. Estudios previos han revelado hallazgos contradictorios respecto a las concentraciones totales de homocisteína (Hcy) en mujeres con preeclampsia/eclampsia y existe poca información acerca de la relación entre concentraciones de lípidos séricos y homocisteína.

Objetivo: comparar las concentraciones de lípidos y homocisteína en mujeres con embarazo normal y con preeclampsia.

Material y métodos: estudio de casos y control que incluyó a 595 mujeres embarazadas: 285 con preeclampsia (como casos) y 310 con embarazo normal (grupo control). Se obtuvieron muestras de sangre de pacientes (casos y controles) que asistieron al Hospital Materno-Infantil de la Secretaría de Salud de Yucatán, mismas que fueron analizadas para detección de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL-C)-(HDL-C).

Resultados: las concentraciones promedio de homocisteína fueron significativamente más elevadas en mujeres preeclámpsicas que en las de embarazo normal y las concentraciones promedio de HDL-C fueron más bajas en los casos que en los controles.

Conclusión: hallamos asociación significativa entre preeclampsia y concentraciones elevadas de homocisteína y disminuidas de HDL-C.

Palabras clave: preeclampsia, homocisteína, lípidos, lipoproteínas.

Thelma Canto-Cetina¹
Lucila Polanco-Reyes²
Mirna Ballote-Zapata³
Manuel Ordóñez-Luna⁴

¹ Médico.

² Maestra en Ciencias.

³ Química Farmacobióloga.

⁴ Maestro en Salud Pública.

Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán.

Homocysteine and lipid profile in normal pregnancy and pregnancy complicated with preeclampsia

ABSTRACT

Background: Preeclampsia (PE) is one of the most common and severe complications of pregnancy. It is responsible for highest rates of morbidity and mortality for both mother and the neonate. Previous studies have produced contradictory findings regarding total homocysteine (Hcy) levels in women with preeclampsia/eclampsia and there is little information about the relationship between particular serum lipids and Hcy.

Recibido. 15 agosto 2014

Aceptado. 15 octubre 2014

Correspondencia: Dra. Thelma Canto-Cetina
Calle 1 D # 322 x 42 y 44
Fracc. Campestre Mérida, Yucatán
Tel.-9999 44-26-58
tcetina@uady.mx

Este artículo debe citarse como

Canto-Cetina T, Polanco-Reyes L, Ballote-Zapata M, Ordóñez-Luna M. Homocisteína y perfil de lípidos en embarazo normal y embarazo complicado con preeclampsia. Rev Esp Med Quir 2014;19:423-430.

Methods: Case-control study of 595 patients: 285 pregnant women with preeclampsia as cases and 310 healthy pregnant women as controls. Blood sera obtained from patients and controls attending the Hospital Materno-Infantil Secretaría de Salud de Yucatán were analyzed for tHc, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL-C) and high-density lipoprotein (HDL-C).

Results: Mean level of homocysteine was significantly higher in pre-eclampsic women than in control group and mean HDL-C concentrations were lower in cases than in controls.

Conclusion: We found significant association of preeclampsia with elevated levels of homocysteine and low levels of HDL-C.

Key words: Preeclampsia, Homocysteine, Lipids, Lipoproteins.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una complicación del embarazo, representa una de las causas principales de morbilidad materna y perinatal a escala mundial, principalmente en países en vías de desarrollo como los de América Latina y el Caribe, donde constituye la principal causa de muerte materna.^{1,2}

En México no se conoce su incidencia con precisión, pero es responsable de más de la tercera parte del total de muertes maternas, por lo que constituye la causa principal de muerte asociada con complicaciones del embarazo³ y un indicador temprano de futuras enfermedades cardiovasculares y metabólicas en los recién nacidos, en tanto que las mujeres con preeclampsia presentan factores de riesgo cardíaco elevado que posteriormente podrían ocasionar enfermedad cardiovascular e hipertensión.⁴

Se manifiesta generalmente después de la semana 20 de la gestación, se caracteriza por hipertensión (presión diastólica mayor de 90 mmHg y sistólica mayor de 140 mmHg en dos o más registros consecutivos con un intervalo

mínimo de 4 horas) en una mujer previamente normotensa y proteinuria (igual o más de 300 mg /24 horas).^{5,6}

Hay muchas teorías sobre la etiología y la patogenia de la preeclampsia, incluyendo disfunción endotelial, inflamación y angiogénesis.^{7,8} La primera es una de las más ampliamente aceptadas, probablemente es de causa multifactorial y aunque no está clara la vía por la cuál se produce esta alteración, una de las hipótesis es que puede ser el resultado del aumento del estrés oxidativo.⁹ Se sabe que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo para la disfunción endotelial y para las enfermedades vasculares como la aterosclerosis,^{10,11} y se ha sugerido que tiene un papel importante en la promoción de las alteraciones endoteliales en la preeclampsia.¹²⁻¹⁵

En el embarazo no complicado con preeclampsia las cifras de homocisteína circulante disminuyen más de 30% en el primer trimestre,¹⁶ aunque no se sabe la causa exacta se ha sugerido que se debe a la hemodilución producida por el aumento de la filtración glomerular, a los cambios hormonales y endocrinos que afectan la función renal, al aumento de la captación de los

aminoácidos por el feto, y, más recientemente, al aumento de la actividad enzimática relacionada con el metabolismo de la homocisteína.¹⁷⁻²²

Por el contrario, en el embarazo complicado con preeclampsia las concentraciones de homocisteína son más elevadas. Esta asociación fue descrita por primera vez por Decker y sus colaboradores²³ y, aunque en la mayoría de los trabajos publicados se reporta una asociación positiva,^{15,24-27} algunos estudios no han demostrado diferencias significativas en las concentraciones circulantes de homocisteína en mujeres con embarazo complicado con preeclampsia leve comparadas con embarazo normal^{14,28} ni entre preeclampsia leve y severa.¹⁴⁻²⁹

Por otra parte, se sabe que en el embarazo normal se produce una hiperlipidemia fisiológica con aumento progresivo de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja (LDL-C) y muy baja densidad (VLDL), como se evidencia por el incremento sérico de los triglicéridos (TG) y del colesterol³⁰ cambios que se exacerban en la preeclampsia³¹ demostrados en estudios efectuados en varios países que muestran elevación de triglicéridos y disminución de HDL-C.³²⁻³⁶

Aun cuando gran número de estudios demuestran asociación de las concentraciones elevadas de homocisteína con la preeclampsia, hay poca información sobre los valores de homocisteína y los cambios en el perfil lipídico, razón por la cual consideramos de interés llevar a cabo el siguiente estudio cuyo objetivo fue comparar los niveles de lípidos y homocisteína en mujeres con embarazo normal y con preeclampsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos: Se trata de un estudio de casos y controles llevado a cabo en el hospital Materno-Infantil de la Secretaría de Salud de la ciudad de Mérida,

Yucatán, responsable de proporcionar servicios de maternidad a mujeres de bajos recursos, en el período comprendido de enero del 2012 a diciembre del 2013. Tanto los casos como los controles fueron captados a través de visitas diarias al hospital. Casos y controles llenaron cartas de consentimiento y cumplieron los criterios de inclusión; para los casos: embarazo mayor de 20 semanas con diagnóstico de preeclampsia (criterios de la *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* y del *National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*),⁵ para controles: embarazo sin complicaciones, previamente sanas, con paridad y edad similar a los casos (edad ± 3 años de diferencia). Para ambos grupos: mujeres nacidas en Yucatán, así como sus padres y abuelos.

A todas las pacientes se les tomó una muestra de sangre, después de 12 horas de ayuno, de la vena antecubital del antebrazo; se le dejó coagular a temperatura ambiente y se centrifugó para separar el suero y efectuar la cuantificación del perfil de lípidos (colesterol total, HDL-C, LDL-C y triglicéridos) y de homocisteína y se les llenó un cuestionario elaborado expofeso que incluyó preguntas basadas en los objetivos, las variables e indicadores del estudio.

Métodos de laboratorio

Se efectuó cuantificación de colesterol total por el método inmunoenzimático (CHOD-PAP. Boehringer, Mannheim Alemania), el HDL-C por precipitación con fosfotungstato de magnesio. El LDL-C se determinó usando la ecuación de Friedewald; los triglicéridos se midieron mediante reacción de la glicerol fosfato oxidasa. Se efectuaron controles de calidad interna con sueros de valor normal y elevado. La homocisteína se midió por inmunoensayo que emplea la polarización de fluorescencia (FPIA) para la medición cuantitativa de L-homocisteína total

en suero humano utilizando el sistema AxSYM (Abbott) (IVD. REF.5F51-20 ABBL 143/R7).

Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos utilizando el programa Excel® del paquete Office 2010. Posteriormente, con el paquete estadístico SPSS®17 se importó la base de datos, se calcularon estadísticas descriptivas y la prueba de t de Student base de datos. Se calcularon estadísticas descriptivas y la prueba de t de Student para comparar los promedios de los valores estudiados y para comparar las medias de homocisteína de pacientes con preeclampsia leve y severa. Finalmente se calculó χ^2 para investigar la asociación de la preeclampsia con la homocisteína y con el HDL-C. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Todas las participantes que aceptaron ingresar al estudio firmaron, previamente, una carta de consentimiento informado estructurado acorde con las disposiciones de la Secretaría de Salud en materia de investigación en humanos. Los riesgos implícitos en la toma de las muestras de sangre para la cuantificación de colesterol total, lipoproteínas, triglicéridos y homocisteína son considerados mínimos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética del Centro de Investigaciones Dr. Hideo Noguchi de la Universidad Autónoma de Yucatán. Asimismo se solicitó y se obtuvo el consentimiento de las autoridades del Hospital Materno-Infantil para efectuar el estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 595 mujeres: 285 casos y 310 controles. No se reclutó ninguna paciente con eclampsia debido a que las mujeres con este diagnóstico fueron referidas para la atención de su embarazo a un hospital de tercer nivel. De las 285 mujeres con preeclampsia la

mayoría, 190 (66.7%), presentó preeclampsia leve y 95 (33.3%) la forma severa.

En el Cuadro 1 se resumen las características de las mujeres estudiadas.

La media de la edad de las mujeres con preeclampsia y embarazo normal fue de 23.0 ± 5.8 y de 24.6 ± 7.5 años, respectivamente. El promedio de embarazos fue de 2.07 ± 1.3 y de 2.3 ± 2.2 para casos y controles, respectivamente; en cuanto al porcentaje de nulíparas fue similar en ambos grupos: 90 (31.5%) y 93 (30.0%) para preeclámpticas y mujeres con embarazo normal.

Como podemos ver en el Cuadro 1 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las características sociodemográficas, excepto para las semanas de gestación y para los antecedentes personales de preeclampsia.

No se tomó en cuenta el índice de masa corporal preembarazo ya que no se pudo obtener en forma confiable el peso preembarazo en la mayoría de las pacientes. Las concentraciones de homocisteína fueron significativamente más altas en el grupo de mujeres con preeclampsia que en aquellas con embarazo normal ($p < 0.05$); la media fue de 12.11 ± 5.33 y de 6.6 ± 2.20 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente.

En relación con las concentraciones de lípidos y lipoproteínas únicamente se encontró diferencia significativa en HDL-C, con valores más bajos en las mujeres con preeclampsia en comparación con las que presentaron embarazo normal (49.49 ± 13.56 y 56.84 ± 11.95 , respectivamente) (Cuadro 2). Por otra parte, aunque los valores de colesterol, triglicéridos y VLDL fueron más altos en mujeres con preeclampsia, esa diferencia no fue significativa.

Considerando como punto de corte el centil 95 para la homocisteinemia en embarazadas nor-

Cuadro 1. Características sociodemográficas de las mujeres estudiadas

Variable	Preeclampsia (285)		Controles (310)		p
	X o N	DE o %	X o N	DE o %	
Edad	23.0	5.8	24.6	7.5	NS
Gestas	2.07	1.3	2.3	2.2	NS
Semanas de gestación	36.0	1.10	37.9	1.6	< 0.01*
Antecedentes personales de preeclampsia	60	21.0	4	1.3%	0.002*
Antecedentes de hipertensión gestacional	23	8.0%	14	4.5%	NS
Antecedentes hereditarios de diabetes mellitus tipo 2	178	62.4%	175	56.4%	NS
Hipertensión arterial	142	49.8%	137	44.2%	NS
Preeclampsia	4	1.4%	86	27.7%	NS
Antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2	0	0.00%	1	0.3%	NS
Hipertensión arterial	40	14.0%	25	8.0%	NS

Antecedentes personales patológicos, hereditarios y gestacionales de hipertensión arterial, diabetes mellitus 2 y preeclampsia. $p < 0.05$.

Cuadro 2. Perfiles lipídico y de homocisteína

	Controles (310)		Preeclápticas (285)		
	No.	Desv. Est.	No.	Desv. Est.	
Colesterol (mg/dL)	226.24	± 125.93	235.06	± 129.84	0.839
Triglicéridos (mg/dL)	253.77	81.63	262.59	88.63	.199
HDL (mg/dL)	56.84	± 11.95	49.49	± 13.56	< 0.01
LDL (mg/dL)	119.77	± 43.00	117.98	± 47.22	.655
VLDL (mg/dL)	50.91	± 16.21	53.54	± 17.98	.059
Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)	6.60	± 2.20	12.11	± 5.33	< 0.01

motensas ($10.9 \mu\text{mol/L}$) encontramos asociación significativa entre concentraciones de homocisteína y preeclampsia ($p < 0.01$), OR = 21.14 (IC 11.97-37.80); así mismo, se encontró asociación significativa con valores bajos de HDL-C ($p < 0.01$), OR = 4.1 (IC 2.86-5.87).

No se encontraron diferencias significativas cuando se compararon la media y la desviación estándar de homocisteína en 190 mujeres con preeclampsia leve vs. 95 con la forma severa (11.94 ± 5.6 vs. $11.83 \pm 5.3 \mu\text{mol/L}$, respectivamente).

DISCUSIÓN

Dos fueron los hallazgos más importantes de este estudio: el aumento significativo de las

concentraciones séricas de la homocisteína y concentraciones significativamente más bajas de HDL-C en mujeres con preeclampsia comparadas con aquellas que tuvieron un embarazo normal.

La prevalencia de hiperhomocisteinemia ha sido estimada en 5% de la población general y en un rango de 13-47% en pacientes con enfermedad aterosclerótica.^{12,37}

En mujeres gestantes de diferentes nacionalidades se han considerado como normales diversas cifras, que varían entre 5.9 y $26.7 \mu\text{mol/L}$;^{12,16,38-42} diferencias que dependen en parte de las técnicas de laboratorio utilizadas y del momento del embarazo en el cual fueron detectadas las cifras; pero en todos estos artículos se registraron

valores significativamente más elevados en embarazos complicados con preeclampsia.^{12,16,38-43}

En un artículo reciente Kim y sus colaboradores¹⁶ consideraron como hiperhomocisteinemia valores superiores a 8.3 $\mu\text{mol/L}$,¹⁶ por otra parte Gómez y su grupo¹³ establecieron como punto de corte concentraciones iguales o mayores a 13.025 $\mu\text{mol/L}$ (que en su estudio correspondió al centil 95 de un grupo de embarazadas normotensas). De acuerdo con este último estudio consideramos el centil 95 para la homocisteinemia en nuestras embarazadas normotensas (10.9 $\mu\text{mol/L}$) como punto de corte para diagnosticar hiperhomocisteinemia en la gestante; en nuestro estudio las concentraciones séricas de homocisteína fueron significativamente más altas en mujeres con preeclampsia ($12.11 \pm 5.33 \mu\text{mol/L}$) en comparación con el grupo control ($6.60 \pm 2.20 \mu\text{mol/L}$) en forma similar a lo reportado en gran número de estudios,^{12,16,38-44} aunque diferimos de los resultados de Meyerhof, Hietala y Zeeman,⁴⁵⁻⁴⁷ quienes no encontraron diferencias significativas en los valores de homocisteína entre preeclampsia y embarazo normal; así mismo, al igual que Ingec, Atis y Hasanzadeh^{14,29,48} no encontramos diferencias significativas en las concentraciones de homocisteína entre preeclampsia leve y severa, contrariamente a lo reportado por Gurbuz y sus colegas,⁴⁹ Khosrowbeygi y Ahmadvand.⁴²

Se ha sugerido que el metabolismo lipídico alterado, principalmente las concentraciones elevadas de triglicéridos y LDL-C, y las concentraciones bajas de HDL-C, pueden contribuir a la promoción del estrés oxidativo y a la disfunción vascular que se observa en la preeclampsia y puede tener un papel significativo en la fisiopatología de la preeclampsia.^{50,51}

En nuestro trabajo únicamente encontramos cambios significativos en las concentraciones de HDL-C, que fueron más bajas en las mujeres

con preeclampsia que en las pacientes embarazadas sanas, en forma similar a lo reportado por Belo, Ware-Jauregui y Reyna-Villasmi⁵²⁻⁵⁴ en mujeres portuguesas, peruanas y venezolanas, respectivamente; con la diferencia de que también reportaron valores elevados de triglicéridos y VLDL.

En resumen, en este estudio se encontró homocisteína elevada en la preeclampsia comparada con el embarazo normal, pero no se encontró diferencia en los valores obtenidos en la preeclampsia severa comparada con la leve. La concentración de HDL-C fue significativamente más baja en la preeclampsia que en el embarazo normal.

Ante la evidencia creciente de la asociación entre cifras elevadas de homocisteína y preeclampsia se considera importante llevar a cabo estudios prospectivos con la cuantificación de este aminoácido en el curso del embarazo para comprobar si es posible utilizar esta prueba como marcador para la preeclampsia.

Agradecimientos

Este estudio fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), México (SALUD-2011-161568). Agradecemos a las autoridades del Hospital Materno-Infantil de la Secretaría de Salud de Yucatán el habernos brindado todo su apoyo en la realización de este trabajo, así como a la Q.F.B. Jackeline Montero Pérez, Jefa del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital.

REFERENCIAS

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
2. Chandiramani M, Shennan A. Hypertensive disorders of pregnancy: A UK based perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:96-101.

3. Secretaría de Salud. Lineamiento Técnico. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia/eclampsia. 4a. Ed. México, DF. 2007.
4. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *J Clin Hipertense* 2009;11(4):214-25.
5. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 2000;183:S1-S22.
6. Secretaria de Salud. Guía de Práctica Clínica: Atención integral de la preeclampsia en el segundo y tercer niveles de atención. (México); 2008. Disponible en <http://cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
7. Baumann MU, Bersinger NA, Surbek DV. Serum markers for predicting pre-eclampsia. *Mol Aspects Med* 2007;28:227-44.
8. Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007;28:169-91.
9. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;22:222-235.
10. Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2006;8(2):100-6.
11. Antoniadou A, Antonopoulos A, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *European Heart Journal* 2009;30:6-15.
12. Chari S, Madhur Gupta M, Sunita Ghike S. Correlation of homocysteine and oxidative stress in patients with preeclampsia. *JRAAS* 2011;26:1-5.
13. Gómez JJ, Zuleta TJ, Campuzano M G, J, Cordova GC. Asociación entre hiperhomocisteinemia y preeclampsia. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2002;53:71-78.
14. Incec M, Borekci B, Kadanali S. Elevated plasma homocysteine concentrations in severe preeclampsia and eclampsia. *Tohoku J Exp Med* 2005;206:225-31.
15. 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;275:121-4. 16.-13.
16. Kim MW, Hong S, Choi JS, Han Y, Oh M1, Kim HJ et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012;32:520-524.
17. Brattstrom L. Pregnancy-related decrease in total plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr* 2003;77:993.
18. Urmila S, Gupta HP, Singh RK, Manju S, Seema M, Prasad S. Homocysteine: Association with preeclampsia and normotensive pregnancy. *Obstet Gynecol India* 2009;59(3):235-238.
19. Andersson A, Hultberg B, Brattstrom L, Isaksson A. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry* 1992;30:377-379.
20. Bonnette RE, Caudill MA, Boddie AM, Hutson AD, Kauwell GP, Bailey LB. 1998. Plasma homocysteine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. *Obstetrics and Gynecology* 1998;92:167-170.
21. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:660-664.
22. Dasarthy J, Gruca LL, Bennett C, Parimi PS, Duenas C, Marczewski S et al. Methionine metabolism in human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2010;91:357-65.
23. Dekker AG, DeVries JIP, Doelitzsch PM et al (1995) Underlying disorders associated with severe early onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 173:1042-1048.
24. Sanchez SE, Zhang C, Malinow MR, Warejauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B (12), and homocysteine concentrations in preeclamptic and normotensive peruvian women. *Am J Epidemiol* 2001;153:474-80.
25. De la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, E Cabrillo ER, González A. Hiperhomocisteinemia y preeclampsia. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2003;46:201-207.
26. Laivuori H, Kajja R, Turpeinen U, Viinikka L, Ylikorkala O. Plasma homocysteine levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999;93:489-493.
27. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:962-968.
28. Khoob MK. Elevated plasma total homocysteine in preeclampsia. *Saudi Med J* 2008;29:875-8.
29. Atis A, Aydin Y, Başol E, Göker N. Troponin I and homocysteine levels in mild and severe preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2010;37:21-3.
30. Martinez L, Lozano J, hipertrigliceridemia y preeclampsia: papel fisiopatológico y evidencia actual. *Med Unab* 2005;8:118-124.
31. Lorentzen B, Henriksen T. Plasma lipids and vascular dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16(1):33-39.
32. Gupta S, Agarwal A, Sharma RK. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60(12):807-816.
33. Ju Y, Young H, Ahn Y, Hee E, Hyo S, Pang M. Paraoxonase gene polymorphism, serum lipid, and oxidized low-density lipoprotein in preeclampsia. *European J Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2007;133(1):47-52.
34. Rajmakers M, van Tits B, Hak-Lemmers H, Roes E, Steegers E, Peters W. Low plasma levels of oxidized low density lipoprotein in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1173-1177.

35. Valmir Jose de Lima I, Claudia Roberta de Andrada, Gustavo Enrico Ruschill, Nelson Sass IV. Serum lipid levels in pregnancies complicated by preeclampsia. Sao Paulo Med J 2011;129(2):73-76.
36. Vanderjagt D, Patel R, El-Nafaty A, Melah GS, Crossey MJ, Glew RH. High-density lipoprotein and homocysteine levels correlate inversely in preeclamptic women in northern Nigeria Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:536-542.
37. Drew Provan, Denise FO' Shaughnessy. Recent advances in hematology: Clinical Review. BMJ 1999;318:991-994.
38. Hoque MM, Bulbul T, Mahal M, Islam NA, Ferdausi M. Serum homocysteine in pre-eclampsia and eclampsia. Bangladesh Med Res Counc Bull 2008 Apr;34(1):16-2044.-4.
39. Malek-Khosravi S, Kaboudi M, Kaboudi B, Atefi G. Plasma Homocysteine Concentrations and Insulin Resistance in Preeclampsia. Hypertension in Pregnancy 2009;28:13-22.
40. 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 pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res 2011;37(1):45-50.
41. Atarod Z, Roohanizadeh H, Saberi M, Hashemi SA, Fazli M. Circulating levels of Homocysteine, Zinc, Iron and Copper in pregnant women with pre-eclampsia. Health MED 2012;6(10):3329-32.
42. Khosrowbeygi A, Ahmadvand H. Circulating levels of homocysteine in preeclamptic women. Bangladesh Med Res Counc Bull 2011;37(3):106-109.
43. Ghike S, Jain S, Kumare B, Gupta M, Shembekar C. . A Study of Serum Homocysteine Levels during Normal Pregnancy and Pre-eclampsia. JSAFOG 2011;3(2):71-74.
44. Ophir E, Dourleshter G, Hirsh Y, Fait V, German L, Bornstein J. Newborns of pre-eclamptic women: a biochemical difference present in utero. Acta Obstetrica et Gynecologica 2006;85:1172-1178.
45. Meyerhof K, Hefler L, Zeisler H, Tempfer C, Bodner K et al. Serum homocysteine levels in women with preeclampsia. Wien Klin Wochenschr 2000;112:271-275.
46. Hietala R, Turpeinen U, Laatikainen T. Serum homocysteine at 16 weeks and subsequent preeclampsia. Obstet Gynecol 2001;97:527-529.
47. Zeeman GG, Alexander JM, McIntire DD, Devaraj S, Leveno KJ. Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of preeclampsia in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 2003;189:574-576.
48. M, Ayatollahi H, Farzadnia M, Ayati S, Khoob MK. Elevated plasma total homocysteine in preeclampsia. Saudi Med J 2008;29:875-8.
49. Gurbuz A, Karateke A, Mengulluoglu M. Elevated plasma homocysteine levels in preeclampsia and eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2004;87:165-6.
50. Zakir H, Kabir Y, Khan T, Islam R, Begum F, Huffman F. Plasma lipid profile, lipid peroxidation and antioxidant status in preeclamptic and uncomplicated pregnancies in Bangladesh. J Med Sci 2007;7:1276-82.
51. Ahenkorah L, Owiredu WKBA, Laing EF, Amidu N, Turpin CA. Lipid profile and lipid peroxidation among Ghanaian pregnancy-induced hypertensives. J Med Sci 2008;8(8)691-698.
52. Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos-Silva A, Pereira-Leite L, Quintaniha A et al. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. Atherosclerosis 2002;162:425-32.
53. Warejauregui 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.
54. Reyna-Villasmil E, Torres-Cepeda D, Peña-Paredes E, Mejia-Montill J, Reyna Villasmil N, González-Rodríguez P. Concentraciones de homocisteína y perfil lipídico en preeclámpticas. Gac Méd Caracas 2008;116:235-240.