

Perfil lipídico y malonilaldehído en preeclámpticas

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Jhoan Aragón-Charry.

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia.

RESUMEN

Objetivo: Determinar las concentraciones séricas de lípidos, lipoproteínas, apolipoproteínas y malonilaldehído en preeclámpticas.

Métodos: Estudio descriptivo y prospectivo. Setenta pacientes que asistieron a la emergencia de obstetricia fueron seleccionadas y divididas en dos grupos mediante un muestreo no probabilístico. Ambos grupos consistieron en preeclámpticas (grupo A) y embarazadas normotensas (grupo B), consideradas como controles. Se midieron las concentraciones de colesterol total, triglicéridos, apolipoproteína A-I y B, lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), baja densidad (LDL-C), muy baja densidad (VLDL) y malonilaldehído.

Ambiente: Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia.

Resultados: No se encontraron diferencias en la edad materna y en el promedio de peso materno entre las preeclámpticas y los controles ($P = ns$). Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del estudio, presión arterial sistólica y diastólica, peso del recién nacido y presencia de proteinuria ($P < 0,05$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad y de muy baja densidad, apolipoproteína B y malonilaldehído ($P < 0,05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y apolipoproteína A-I ($P = ns$). Se observaron correlaciones significativas negativas en las preeclámpticas entre las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad y de muy baja densidad y entre las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad y apolipoproteína B ($P < 0,05$).

Conclusión: Existen diferencias significativas en las concentraciones de triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad y de muy baja densidad, apolipoproteína B y malonilaldehído en las preeclámpticas.

Palabras clave: Preeclampsia. Lípidos. Lipoproteínas. Apolipoproteínas. Malonilaldehído.

SUMMARY

Objective: To determine lipids, lipoproteins, apolipoproteins and malonilaldehyde concentrations in preeclamptic and normotensive patients.

Method: Seventy patients who assisted to obstetric emergency were selected and divided in two groups using a non-probabilistic sampling method. Both groups consisted in preeclamptic patients (group A) and normotensive pregnant women (group B), considered as controls. Plasma total cholesterol, triglycerides, apolipoproteins A-I and B, high density lipoprotein (HDL-C), low density (LDL-C), very low density (VLDL) and malonilaldehyde were measured.

Settings: Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia.

Results: There were not significant statically differences in mean maternal age and weight between preeclamptic patients and controls ($P = ns$) There were found significant differences in gestational age at the moment of delivery, systolic and diastolic blood pressure, newborn weight and presence of proteinuria ($P > 0.05$). There were statically significant differences in concentrations of triglycerides, HDL-C, VLDL, apolipoprotein B and malonilaldehyde ($P < 0.05$). There were not found significant differences in plasma concentrations of cholesterol, LDL-C and apolipoprotein A-I ($P = ns$). There were negative significant correlations in preeclamptic between HDL-C and LDL-C and between HDL-C and apolipoprotein B ($P < 0,05$).

Conclusions: There are significant differences in triglycerides, HDL-C, VLDL, apolipoprotein B and malonilaldehyde in preeclamptic patients.

Key words: Preeclampsia. Triglycerides. Lipoproteins. Apolipoproteins. Malonilaldehyde.

INTRODUCCIÓN

Se especula que el origen de la preeclampsia, la cual está caracterizada por hipertensión, proteinuria y/o edema en el embarazo, se produce durante la implantación (1). La preeclampsia y la aterosclerosis son enfermedades endoteliales con una afección importante del daño oxidativo mediado por los lípidos y su perfil lipídico es marcadamente similar. Además, la preeclampsia está caracterizada por alteraciones lipídicas similares a las observadas en la aterosclerosis, como la hipertrigliceridemia, las cuales probablemente jueguen un papel en la disfunción y daño endotelial (2). Estos y otros hallazgos han llevado a considerar que las alteraciones de metabolismo lipídico normal está involucrado en la patogénesis de la disfunción endotelial en la preeclampsia (2-5).

Los mecanismos bioquímicos postulados para la asociación positiva observada en la elevación de los lípidos y lipoproteínas en pacientes con preeclampsia han sido discutidos en varias investigaciones (4-6). La insuficiencia de la invasión endovascular de las arterias espirales por el trofoblasto y la disfunción endotelial son dos elementos claves en el desarrollo del síndrome. Los fosfolípidos, colesterol total y los peróxidos lipídicos están más altos en la decidua de las pacientes preeclámpticas y esta puede ser la fuente de la disfunción endotelial (7). Se observa aterosclerosis aguda y los infartos vellosos en la placenta de las preeclámpticas (8). Igualmente, la hiperlipidemia puede comprometer la función endotelial y esto puede contribuir al desarrollo de la enfermedad aterosclerótica (5).

Además, el aumento del estrés oxidativo en las preeclámpticas puede reducir la concentración de antioxidantes dentro de las lipoproteínas, produciendo un incremento en la susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y de alta densidad (HDL-C) a sufrir modificaciones oxidativas. La peroxidación lipídica está íntimamente relacionada con los antioxidantes y los ácidos grasos poliinsaturados en las partículas de lipoproteínas (9,10). Se conoce que un perfil lipídico anormal está fuertemente asociado con la enfermedad aterosclerótica y también se ha asociado con efectos directos sobre la disfunción endotelial (5,11,12).

El objetivo de la investigación fue determinar las concentraciones séricas de lípidos, lipoproteínas, apolipoproteínas y malonilaldehído en preeclámpticas.

MÉTODOS

Se seleccionaron pacientes que asistieron a la emergencia de obstetricia del Hospital Central

“Dr. Urquinaona”, fueron divididas en dos grupos mediante un muestreo no probabilístico. Ambos grupos consistieron en preeclámpticas (grupo A) y embarazadas normotensas (grupo B), consideradas como controles y estudiadas en forma consecutiva desde el comienzo. La preeclampsia se definió como presión arterial mayor de 140/90 mmHg en dos o más ocasiones con 4 horas de diferencia entre las mediciones después de la vigésima semana de gestación, con proteinuria de más de dos cruces, en dos ocasiones diferentes con 6 horas de diferencia. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso. Solo se incluyeron pacientes nulíparas. Ninguna paciente de los casos ni de los controles tenían historia de enfermedad cardiovascular, renal o endocrina, ni diagnóstico de diabetes gestacional.

Las muestras de sangre se recolectaron en todas las pacientes antes del parto y en el grupo de estudio inmediatamente después del diagnóstico. Se tomaron de la vena antecubital y se les dejó coagular a temperatura ambiente, posteriormente fueron centrifugadas y almacenadas a -80 °C. Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio de las dos mediciones fue el resultado final.

El colesterol total y los triglicéridos fueron medidos usando el método de hidrólisis enzimática. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) fueron medidas enzimáticamente usando un kit de detección directa. Las concentraciones de LDL-C se calcularon con la siguiente fórmula: $LDL-C = \text{colesterol total} - HDL-C$ (triglicéridos / 5) (13). Las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) se cuantificaron con una técnica de ultracentrifugación de gradiente de flotación modificado. La apolipoproteínas A-I y B fueron medidos por inmunología, utilizando pruebas turbidimétricas. El malonilaldehído, producto final de la peroxidación lipídica, se estimó en el suero utilizando el método del ácido tiobarbitúrico de Lapena y col. (14). Las muestras fueron calentadas con ácido tiobarbitúrico bajo condiciones ácidas y cuando alcanzó la coloración rosada se realizó la lectura a 532 nm.

Los datos se presentan como valores promedios \pm desviación estándar. El análisis estadístico entre los dos grupos se realizó con la prueba t de Student, para datos no relacionados para comparar las características demográficas. Para las concentraciones de HDL-C, LDL-C y malonilaldehído se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y para las concentraciones de colesterol, triglicéridos, VLDL y las apolipoproteínas se utilizó la prueba T para muestras independientes.

Se aceptó un nivel de significancia de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 35 pacientes con diagnóstico de preeclampsia (grupo A) y 35 pacientes normotensas (grupo B) que fueron incluidas en el estudio. Las características generales de las pacientes se muestran en el Cuadro 1. Las pacientes del grupo A tenían un promedio de edad y peso similares a los del grupo control ($P = ns$). Se observaron diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad

gestacional al momento de la toma de la muestra, presión arterial diastólica y sistólica, peso del recién nacido y presencia de proteinuria ($P < 0,05$).

Las concentraciones plasmáticas de lípidos, lipoproteínas, apolipoproteínas y malonilaldehído se muestran en el Cuadro 2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de triglicéridos, HDL-C, VLDL, apolipoproteína B y malonilaldehído ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de colesterol, LDL-C y apolipoproteína A-I ($P = ns$).

Cuadro 1

Características demográficas

	Grupo A Preeclámpticas (n = 35)	Grupo B Controles (n = 35)	P
Edad, años	20,80 ± 2,59	21,71 ± 2,69	ns
Edad gestacional, semanas	35,69 ± 1,16	38,46 ± 1,17	< 0,05
Presión arterial			
Sistólica	159,34 ± 5,21	111,94 ± 2,90	< 0,05
Diastólica	96,49 ± 2,93	73,14 ± 5,15	< 0,05
Peso materno, kilogramos	90,37 ± 8,39	85,94 ± 7,36	ns
Peso del recién nacido, gramos	2 546,86 ± 125,51	3 603,46 ± 98,11	< 0,05
Proteinuria, n	35/35	0/35	< 0,05

Cuadro 2

Concentraciones de lípidos, lipoproteínas y lipoproteína (a) en las participantes del estudio

	Grupo A Preeclámpticas (n = 35)	Grupo B Controles (n = 35)	P
Colesterol, mg/dL	231,71 ± 93,10	201,11 ± 15,38	ns
Triglicéridos, mg/dL	300,06 ± 165,59	195,69 ± 52,39	< 0,05
HDL, mg/dL	51,09 ± 16,13	67,29 ± 14,26	< 0,05
LDL, mg/dL	113,37 ± 67,74	133,03 ± 32,23	ns
VLDL, mg/dL	79,03 ± 38,08	44,54 ± 9,12	< 0,05
Apolipoproteína A-I, mg/dL	197,01 ± 12,38	196,65 ± 8,19	ns
Apolipoproteína B, mg/dL	123,43 ± 2,86	117,31 ± 4,52	< 0,05
Malonilaldehído, nmol/mL	3,82 ± 0,46	1,19 ± 0,15	< 0,05

Se observaron correlaciones significativas negativas en las preeclámpticas entre las concentraciones de HDL-C y LDL-C ($r = -0,380$; $P < 0,05$; Figura 1) y HDL-C y apolipoproteína B ($r = -0,351$; $P < 0,05$; Figura 2). El peso materno de las pacientes preeclámpticas no mostró correlaciones significativas con ninguno de las sustancias estudiadas.

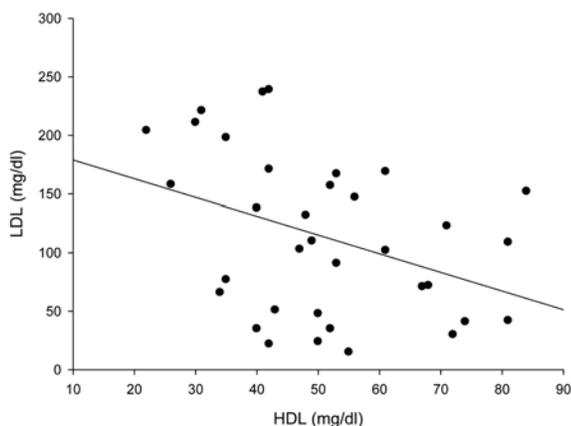


Figura 1. Correlación entre las concentraciones plasmáticas de ldl-c y hdl-c.

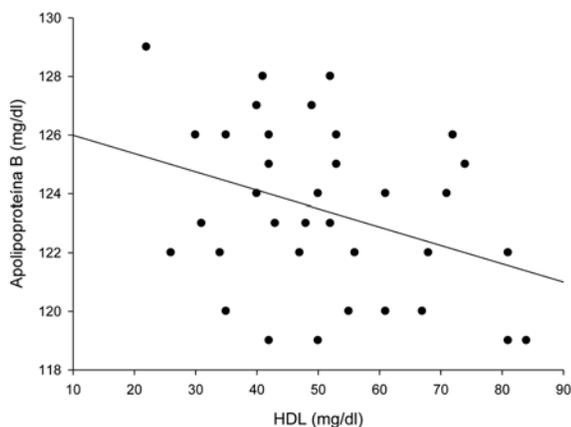


Figura 2. Correlación entre las concentraciones plasmáticas de apolipoproteína B y Hdl-C.

DISCUSIÓN

En esta investigación se encontró un aumento en las concentraciones plasmáticas de triglicéridos, HDL-C, VLDL, apolipoproteína B y malonilaldehído en las pacientes con preeclampsia, mientras que no se encontraron diferencias en las concentraciones de colesterol, LDL-C y apolipoproteína A-I.

El perfil lipídico anormal puede jugar un papel en la promoción del estrés oxidativo y la disfunción vascular observada en la preeclampsia (11,15). Se conoce que un perfil lipídico anormal está fuertemente asociado con la enfermedad aterosclerótica (16). Por lo tanto, el potencial papel aterogénico del metabolismo lipídico anormal en la fisiopatología de la preeclampsia ha producido un creciente interés en su estudio.

En la invasión placentaria normal, las células endovasculares trofoblásticas reemplazan el endotelio de las arteriolas espirales, invaden la túnica media, destruyen el tejido muscular y nervioso. La alineación endotelial es reconstituida con la incorporación de células trofoblásticas en la pared del vaso (17,18). El propósito de estos cambios fisiológicos es incrementar el flujo sanguíneo uteroplacentario mediante la alteración del control vasomotor materno y desarrollo de un sistema arteriolar de baja resistencia. En las preeclámpticas, estos cambios fisiológicos no van más allá de la decidua materna, por lo que se observa una transformación anormal. También se puede observar macrófagos llenos de depósitos de lípidos y el infiltrado de células mononucleares perivasculares (19). Se ha encontrado una mayor expresión de ARNm de óxido nítrico tanto en el miometrio como en la placenta de las preeclámpticas (2,20). Esto podría ser una respuesta compensatoria a la alteración de la vasodilatación en la circulación uteroplacentaria de las pacientes preeclámpticas (21).

El primer paso en el desarrollo de la aterosclerosis es el daño endotelial. Esta puede desarrollarse debido a invasión trofoblástica endovascular inadecuada, y estos dos cambios patológicos pueden ocurrir en forma independiente por la presencia de algunos factores. Si el daño vascular ocurre debido a la hiperlipidemia, hipertensión, diabetes mellitus o síndrome anti-fosfolípidos, se puede producir aterosclerosis por disminución de la concentración de oxígeno en el lecho placentario y esto puede causar una invasión trofoblástica inadecuada (22). Se ha encontrado que una disminución de los receptores de endotelina en las preeclámpticas y se ha sugerido que es producto de la disminución en la regulación en respuesta a las altas concentraciones de endotelina-1 en la circulación

uteroplacentaria (20,23). Las altas concentraciones de endotelina-1 pueden contribuir al vasoespasmo generalizado descrito en las preeclámplicas, y llevar a lesión endotelial y fuga de suero a través de las células endoteliales. La aterosclerosis puede estar implicada en el desarrollo de la preeclampsia, pero no puede explicar la forma general del mecanismo completo del síndrome. Además, la aterosclerosis decidual y placentaria es un fenómeno local y el resto del sistema cardiovascular puede no estar involucrado con estos cambios histopatológicos (23).

Los cambios en el perfil lipídico durante el embarazo se observan en las primeras semanas y el catabolismo ocurre cerca del término para cubrir el aumento de las necesidades fetales. El cambio más dramático es la elevación de los triglicéridos plasmáticos, además del aumento del colesterol y los fosfolípidos debido a la actividad hormonal. Las concentraciones de ácidos grasos libres y triglicéridos comienzan a aumentar a las 15-20 semanas, antes que se puedan observar las manifestaciones clínicas de la preeclampsia (24,25). La elevación de los depósitos de ácidos grasos libres y triglicéridos en las células endoteliales puede estimular el estrés oxidativo inducido por las citocinas (26,27). La elevación de las concentraciones de apolipoproteína A-I y apolipoproteína B puede reflejar un aumento en las concentraciones de HDL-C y LDL-C, lo cual se observa en el embarazo normal (23).

Al igual que los resultados de esta investigación, se ha descrito que las concentraciones de apolipoproteína A-I son similares en embarazadas normotensas y preeclámplicas pero no se considera que esa molécula desempeñe algún papel en la patogénesis de la preeclampsia (28). Se encontraron diferencias en las concentraciones de apolipoproteína B entre las preeclámplicas y las embarazadas normotensas, este hallazgo ha hecho considerar que la preeclampsia está asociada con modificaciones en el metabolismo del colesterol. Por lo tanto, las marcadas diferencias en las concentraciones de apolipoproteína B (junto con la ausencia de diferencias significativas en las concentraciones de colesterol y una correlación negativa significativa con las concentraciones de HDL-C) en las preeclámplicas puede señalar a esta elevación como un hallazgo fisiopatológico importante en este síndrome.

En este estudio se observó un aumento de los niveles de malonaldehído en las preeclámplicas comparado con los controles. En la preeclampsia, aumenta la concentración de los productos de la peroxidación lipídica y estos pueden mediar el

daño a las células endoteliales maternas (29,30). Las razones del incremento de la peroxidación lipídica en la preeclampsia son desconocidas, pero la combinación de hipoxia placentaria y las deficiencias de antioxidantes pueden explicar estos hallazgos (31,32). Se ha sugerido que la peroxidación puede ser un factor causal de la preeclampsia (22). Evidencia directa e indirecta sugieren que el metabolismo de los lípidos es uno de los sistemas alterados en la preeclampsia, llevando a estrés oxidativo mediado por los lípidos y a daño endotelial (33). El incremento de las células espumosas (un marcador de los depósitos de LDL oxidada) en los vasos placentarios puede ser secundario al incremento de la peroxidación lipídica (10,12), ya que se ha descrito que la producción de peróxidos lipídicos en la preeclampsia se origina en la placenta (6,33).

Varios estudios han reportado que existe una alteración entre los peróxidos lipídicos y las sustancias antioxidantes en la preeclampsia y sugiere que este es un factor que contribuye al daño del endotelio, uno de los sucesos patológicos de este síndrome (18,31). La alteración de la peroxidación lipídica y la capacidad antioxidante es consistente con los cambios fisiopatológicos observados en la circulación materna (10). Se cree que todo esto contribuye a la hipertensión materna, al aumento de la agregación placentaria y la reducción del flujo sanguíneo uteroplacentario en la preeclampsia (32).

Se concluye que existen diferencias significativas en las concentraciones de triglicéridos, HDL-C, VLDL, apolipoproteína B y malonaldehído en las preeclámplicas.

REFERENCIAS

1. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003;69:1-7.
2. Bayhan G, Koçyigit Y, Atamer A, Atamer Y, Akkus Z. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein (a) and lipid peroxidation in preeclampsia. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21:1-6.
3. Ziaei S, Bonab K, Kazemnejad A. Serum lipid levels at 28-32 weeks gestation and hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy.* 2006;25:3-10.
4. Lei Q, Lv L, Zhang B, Wen J, Liu G, Lin X, et al. Ante-partum and post-partum markers of metabolic syndrome in pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 2011;25:11-17.
5. Williams M, Woelk G, King I, Jenkins L, Mahomed K. Plasma carotenoids, retinol, tocopherols, and lipoproteins in preeclamptic and normotensive

LÍPIDOS Y MALONILALDEHÍDO EN PREECLAMPSIA

- pregnant Zimbabwean women. *Am J Hypertens*. 2003;16:665-672.
6. Rubio R, Hamilton A, Miranda G, Giustiniano B, González R, García G. Lipoproteínas e hipertensión inducida por el embarazo. *Gac Med Caracas* 2003; 111:206-210.
 7. Staff A, Ranheim T, Khoury J, Henriksen T. Increased contents of phospholipids, cholesterol, and lipid peroxides in decidua basalis in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:587-592.
 8. Stanek J. Membrane microscopic chorionic pseudocysts are associated with increased amount of placental extravillous trophoblasts. *Pathology*. 2010;42:125-130.
 9. Wang J, Mimuro S, Lahoud R, Trudinger B, Wang X. Elevated levels of lipoprotein(a) in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:146-149.
 10. Reyna E, Prieto M, Torres M, Reyna N, Mejía J. Metabolitos del óxido nítrico plasmático y niveles de peróxidos lipídicos en pacientes preeclámpticas antes y después del parto. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62:89-92.
 11. Belo L, Caslake M, Gaffney D, Santos-Silva A, Pereira L, Quintanilha A, et al. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002; 162:425-432.
 12. Nuñez J, Sanabria C, Romero T, Nuñez L, Montiel I, Boscán F, et al. Oxido nítrico, malondialdehído, perfil lipídico, factor de necrosis tumoral alfa y sus receptores solubles en mujeres no embarazadas, gestantes normales y preeclámpticas. *Gac Med Caracas* 2001;109:352-360.
 13. Friedewal W, Levy R, Fredricksson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
 14. Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico S, Giamberardino M, Cucurullo F. Reaction conditions affecting the relationship between thiobarbituric acid reactivity and lipid peroxides in human plasma. *Free Radic Biol Med*. 2001;31:331-335.
 15. Teppa A, Terán J. Factores de riesgo asociados con la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2001; 61:49-56.
 16. Manten G, van der Hoek Y, Marko Sikkema J, Voorbij H, Hameeteman T, Visser G, et al. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by preeclampsia. *Med Hypotheses*. 2005;64:162-169.
 17. Coelho T, Sass N, Camano L, Moron A, Mattar R, Stávale J, et al. Microvessel density in the placental bed among preeclampsia patients. *Sao Paulo Med J*. 2006;124:96-100.
 18. Contreras F, Martínez J, Fouillioux C, Colmenares Y, Guevarra E, Torres D, et al. Endotelio y trastornos hipertensivos en el embarazo. *Rev Fac Med (Caracas)*. 2002; 25: 121-129.
 19. Katabuchi H, Yih S, Ohba T, Matsui K, Takahashi K, Takeya M, et al. Characterization of macrophages in the decidual atherotic spiral artery with special reference to the cytology of foam cells. *Med Electron Microsc*. 2003;36:253-262.
 20. Wang X, Athayde N, Trudinger B. Maternal plasma from pregnant women with umbilical placental vascular disease does not affect endothelial cell mRNA expression of nitric oxide synthase. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11:149-153.
 21. Akyol D, Mungan T, Görkemli H, Nuhoglu G. Maternal levels of vitamin E in normal and preeclamptic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2000; 263:151-155.
 22. Serdar Z, Gür E, Develioğlu O. Serum iron and copper status and oxidative stress in severe and mild preeclampsia. *Cell Biochem Funct*. 2006;24:209-215.
 23. Var A, Kuscun N, Koyuncu F, Uyanik B, Onur E, Yildirim Y, et al. Atherogenic proWLe in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;268:45-47.
 24. Lorentzen B, Drevon C, Endresen M, Henriksen T. Fatty acid pattern of esterified and free fatty acids in sera of women with normal and pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:530-537.
 25. Bar J, Harell D, Bardin R, Pardo J, Chen R, Hod M, et al. The elevated plasma lipoprotein(a) concentrations in preeclampsia do not precede the development of the disorder. *Thromb Res*. 2002;105:19-23.
 26. Sattar N, Gaw A, Packard C, Greer I. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:614-620.
 27. Molina R, Romero T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Med Caracas*. 1999;107:505-516.
 28. Koçyigit Y, Atamer Y, Atamer A, Tuzcu A, Akkus Z. Changes in serum levels of leptin, cytokines and lipoprotein in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19:267-273.
 29. Patil S, Kodliwadmth M, Kodliwadmth M. Lipid peroxidation and antioxidant activity in complicated pregnancies. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2009;36:110-112.
 30. Teppa-Garrán A, Proverbio T, Marín R, Proverbio F. Lipid peroxidation and active calcium transport in inside-out vesicles of red blood cells from preeclamptic women. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:806-813.
 31. de Oliveira L, Karumanchi A, Sass N. Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32:609-616.
 32. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Pathophysiology of preeclampsia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008;37:16-23.
 33. Gupta S, Agarwal A, Sharma R. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2005;60:807-816.

Correspondencia a: E-mail: sippenbauch@gmail.com