

* Los autores contribuyeron por igual.

1. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina. G.I. Medicina y Genética Molecular Materno Perinatal-MEGEMAPE, Lima, Perú
2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Lima, Perú
3. Atrium Health, Concord, North Carolina, E.E. UU.
4. Universidad San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, CIGBM, Lima, Perú
 - a. José Pacheco-Romero: Obstetra y Ginecólogo, Doctor en Medicina; jpachecor@unmsm.edu.pe; ORCID 0000-0002-3168-6717
 - b. Oscar Acosta: Biólogo con especialización en Genética, Maestro en Bioquímica; oacostac@unmsm.edu.pe; ORCID 0000-0002-1912-0251
 - c. Doris Huerta: Bióloga, Doctor en Ciencias Biológicas; dhuertac@unmsm.edu.pe; <https://orcid.org/0000-0002-0473-8083>
 - d. Marlene Vargas: Tecnóloga Médica, Maestra en Bioquímica; mvargasc1@unmsm.edu.pe; <https://orcid.org/0000-0001-5822-1015>
 - e. Santiago Cabrera: Obstetra y Ginecólogo, Doctor en Medicina; drscabrera@hotmail.com; ORCID 0000-0003-4597-1049
 - f. Pedro Mascaró: Obstetra y Ginecólogo, Doctor en Medicina; pmascaros@hotmail.com; ORCID 0000-0001-7868-771X
 - g. Moisés Huamán: Obstetra y Ginecólogo, Doctor en Medicina; moisheshuamang@hotmail.es
 - h. José Sandoval: Obstetra y Ginecólogo, Doctor en Medicina; jsandovalpar@hotmail.com; ORCID 0000-0002-4073-5699
 - i. Julio Mateus: Obstetra y Ginecólogo; juliomateus@hotmail.com; ORCID 0000-0001-6886-4807
 - j. Enrique Gil: Obstetra y Ginecólogo, especialista en Medicina y Cirugía Fetal; gilgen1@hotmail.com; ORCID 0000-0001-6515-2599
 - k. Enrique Guevara: Obstetra y Ginecólogo, Maestro en Gestión de Servicios de Salud; enriquegvevarios@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6962-2639>
 - l. Ricardo Fujita: Biólogo con especialización en Genética, Doctor en Genética Molecular; rfujitaa@usmp.pe; <https://orcid.org/0000-0002-9617-5109>

Financiamiento: Los autores recibieron financiamiento de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, como parte de las becas 2012-2017 del Vicerrectorado de Investigación.

Conflicto de interés: Los autores declaran que el estudio se ha realizado sin relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

El artículo presentado no ha sido publicado ni enviado previamente a otra revista.

No se ha utilizado tecnología relacionada con la inteligencia artificial en esta investigación o en la preparación del artículo

Recibido: 16 agosto 2024

Aceptado: 1 septiembre 2024

Publicación en línea: 9 septiembre 2024

Correspondencia:

Dr. José Pacheco-Romero

📍 Calle Venecia 225 San Borja, Lima, Perú

☎ 51 1 372 3555 - Celular: 51 1 999 481 979

✉ jpachecoperu@yahoo.com

Citar como: Pacheco-Romero J, Acosta O, Huerta D, Vargas M, Cabrera S, Mascaró P, Huamán M, Sandoval J, Mateus J, Gil E, Guevara E, Fujita R. Variantes genéticas y niveles séricos de la ApoA1 y ApoB100 en gestantes peruanas con preeclampsia severa. Rev peru ginecol obstet. 2024;70(3). Doi: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2671>

Variantes genéticas y niveles séricos de la ApoA1 y ApoB100 en gestantes peruanas con preeclampsia severa

Genetic variants and serum ApoA1 and ApoB100 levels in Peruvian pregnant women with severe preeclampsia

José Pacheco-Romero^{1,a*}, Oscar Acosta^{2,b,*}, Doris Huerta^{1,c}, Marlene Vargas^{1,d}, Santiago Cabrera^{1,e}, Pedro Mascaró^{1,f}, Moisés Huamán^{1,g}, José Sandoval^{1,h}, Julio Mateus^{3,i}, Enrique Gil^{1,j}, Enrique Guevara^{1,k}, Ricardo Fujita^{4,l}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2671>

RESUMEN

Antecedentes. La preeclampsia es una enfermedad multiorgánica que causa morbimortalidad materna y perinatal, con una fisiopatología poco clara y sin métodos de prevención y/o tratamientos específicos. **Objetivo.** Establecer la asociación entre las variantes -75 G/A en el gen ApoA1, 2488 C/T en el gen ApoB100, los niveles séricos de la ApoA1 y ApoB100 y la preeclampsia severa en gestantes peruanas. **Métodos.** Se procesaron muestras sanguíneas de gestantes con preeclampsia severa y sanas (controles) para extracción de ADN y genotipado con la técnica PCR-RFLP. Además, se analizó el suero para cuantificar la ApoA1 y ApoB100. Se compararon los genotipos y alelos entre los casos y controles, así como los niveles séricos de ApoA1 y ApoB100 considerando los genotipos. **Resultados.** No se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias genotípicas y alélicas de la variante -75 G/A en el gen ApoA1 y 2488 C/T en el gen ApoB100 de ambos grupos. Se halló una diferencia significativa ($p=0,039$) al comparar el ApoA1 sérico en pacientes con genotipos heterocigotos GA, siendo los niveles promedio más bajos en preeclámpticas severas ($161,37 \pm 40,21$) respecto a las controles ($185,37 \pm 35,38$). **Conclusiones.** Si bien no se ha encontrado asociación entre las variantes -75 G/A en el gen APOA1 y 2488 C/T en el gen ApoB100 y la preeclampsia, sin embargo, los niveles séricos de la ApoA1 fueron significativamente menores en las preeclámpticas severas con genotipo heterocigoto GA respecto a los controles. De esta manera, se contribuye en la comprensión de la preeclampsia en gestantes peruanas.

Palabras clave. Preeclampsia, Gestantes, Apolipoproteína A-1, Apolipoproteína B-100, Suero, Perú

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is a multi-organ disease that causes maternal and perinatal morbidity and mortality, with an unclear pathophysiology and without specific prevention methods and/or treatments. **Objective:** To establish the association between variants -75 G/A in the ApoA1 gene, 2488 C/T in the ApoB100 gene, serum levels of ApoA1 and ApoB100 and severe preeclampsia in Peruvian pregnant women. **Methods:** Blood samples from pregnant women with severe preeclampsia and healthy women (controls) were processed for DNA extraction and genotyping with the PCR-RFLP technique. In addition, serum was analyzed to quantify ApoA1 and ApoB100. Genotypes and alleles were compared between cases and controls, as well as serum ApoA1 and ApoB100 levels considering genotypes. **Results:** No significant differences were found between the genotypic and allele frequencies of the -75 G/A variant in the ApoA1 gene and 2488 C/T in the ApoB100 gene of both groups. A significant difference ($p=0.039$) was found when comparing serum ApoA1 in patients with heterozygous GA genotypes, with lower average levels in severe preeclamptic (161.37 ± 40.21) compared to controls (185.37 ± 35.38). **Conclusions:** Although no association was found between the variants -75 G/A variants in the APOA1 gene and 2488 C/T in the ApoB100 gene and preeclampsia, however, serum ApoA1 levels were significantly lower in severe preeclamptic women with GA heterozygous genotype than in controls. Thus, we contribute to the understanding of preeclampsia in Peruvian pregnant women.

Key words: Preeclampsia, Pregnant women, Apolipoprotein A-1, Apolipoprotein B-100, Serum, Peru



INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una enfermedad que complica a la gestante con hipertensión arterial y compromiso vascular de órganos y sistemas. Afecta entre 2% y 8% de las mujeres embarazadas⁽¹⁾, con mayor presencia en los países de ingresos bajos y medios, hasta en 12% de las gestantes en Lima, Perú⁽²⁾. Contribuye significativamente a la morbilidad materna y neonatal. Puede ocurrir en cualquier momento de la gestación -generalmente en la segunda mitad del embarazo- y hasta el momento no se ha hallado tratamiento ni indicadores para su prevención.

Si bien se conocen factores personales asociados al riesgo de sufrir PE, como edad materna mayor de 35 años, primigravidez, embarazo múltiple, antecedente de PE personal o familiar, obesidad, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad renal o enfermedad autoinmune, se considera que las variantes genómicas en la preeclampsia podrían desempeñar un papel importante en la susceptibilidad de una gestante a padecerla, entre ellas los polimorfismos de nucleótido único (SNP) del ADN -involucrados en la angiogénesis, la inflamación y la respuesta inmunitaria- o las variaciones en el número de copias, deleciones o duplicaciones de segmentos importantes de ADN en el desarrollo y función de la placenta⁽³⁻⁵⁾.

Por otra parte, los niveles séricos de lípidos maternos parecen modificarse a lo largo del embarazo en las gestantes con enfermedad hipertensiva, siendo esto más significativo en las mujeres con preeclampsia⁽⁶⁾.

La apolipoproteína A1 (Apo A1) es el principal componente proteico de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Es una proteína multifuncional que interviene en el transporte del colesterol y en la regulación de las respuestas inflamatoria e inmunitaria⁽⁷⁾, inhibiendo la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y la eliminación de los fosfolípidos tóxicos. Las investigaciones sugieren que los niveles de Apo A1 en las gestantes pueden aumentar al final de la gestación tanto en sangre como en los tejidos placentarios, especialmente en las que padecen de preeclampsia^(2,8).

La apolipoproteína B100 (apo-B100) es una proteína que interviene en la circulación del colesterol en el organismo como forma de lipoproteína de baja densidad (LDL). Las mutaciones en el gen que dirige la producción de la apolipoproteína B100 pueden causar afecciones como la hipercolesterolemia familiar⁽⁹⁾.

MÉTODOS

El presente estudio es asociativo, diseño observacional tipo casos (preeclampsia severa) y controles (sin preeclampsia), realizado entre los años 2017 y 2019. Las mujeres fueron gestantes en el tercer trimestre atendidas en el Hospital Docente Madre-Niño San Bartolomé y en el Instituto Nacional Materno Perinatal, instituciones públicas de referencia de la ciudad de Lima y pertenecientes al Ministerio de Salud del Perú.

Se definió que una gestante tenía preeclampsia cuando presentaba presión arterial $>140/90$ mmHg y proteinuria ≥ 300 mg/24 h. Se consideró preeclampsia severa cuando además había evidencia de disfunción de otros órganos maternos, como lesión renal aguda (creatinina ≥ 90 $\mu\text{mol/L}$; 1 mg/dL), afectación hepática (transaminasas elevadas) con o sin dolor abdominal en el cuadrante superior derecho o epigástrico, complicaciones neurológicas (como eclampsia, alteración del estado mental, ceguera, accidente cerebrovascular, clonus, cefaleas intensas y escotomas visuales persistentes), complicaciones hematológicas (trombocitopenia $<150,000/\mu\text{L}$, coagulación intravascular diseminada, hemólisis) o disfunción uteroplacentaria (restricción del crecimiento fetal, anomalías de la onda Doppler de la arteria umbilical o muerte fetal)⁽¹⁰⁾.

El muestreo fue no probabilístico (por conveniencia). El criterio de inclusión para el grupo de casos fueron edad ≥ 18 años con diagnóstico de preeclampsia grave en la segunda mitad del embarazo y confirmado por datos clínicos y de laboratorio. Se excluyeron las gestantes sin proteinuria o con hipertensión crónica, diabetes, otras afecciones médicas o con información incompleta. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron edad ≥ 18 años, gestante aparentemente sana, sin preeclampsia y sin enfermedades relevantes.



El protocolo de la investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de San Marcos, Lima, Perú, y los Comités de Ética de los hospitales participantes. Se obtuvo el consentimiento informado de las gestantes y los datos fueron recogidos en una ficha clínica.

Las muestras de sangre se extrajeron en tubos Vacutainer (3 mL), conservadas en refrigeración y trasladadas al laboratorio para la extracción del ADN con kits comerciales y la separación del suero sanguíneo para la evaluación bioquímica de los niveles de ApoA-1 y ApoB-100 mediante el método de ELISA.

El ADN obtenido se procesó mediante la técnica PCR-RFLP para determinar los genotipos y alelos de los polimorfismos -75/GA en el gen ApoA-1 y 2488C/T (XbaI) en el gen ApoB-100, con cebadores específicos y digestión con enzimas de restricción MspI y XbaI, respectivamente, según protocolos preestablecidos⁽²⁾.

Las frecuencias alélicas y genotípicas fueron calculadas según la hipótesis de equilibrio de Hardy-Weinberg. Para establecer la asociación entre los genotipos, alelos y la preeclampsia severa, se realizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, considerando una $p < 0,05$. Además, el riesgo se estableció mediante el *odds ratio* (OR). Se realizaron los cálculos de la media y desviación estándar de los datos de ApoA-1 y ApoB-100 en los casos y controles, comparándolos con la prueba t student para muestras inde-

pendientes. Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS v25 de IBM y los paquetes de genética poblacional.

RESULTADOS

El número de gestantes participantes fue 52 con preeclampsia severa (casos) y 40 sin preeclampsia (controles), con una edad media de 28 años para ambos grupos (28,8 años + 7,4 desviación estándar en preeclampsia severa frente a 28,1 + 6,7 DE en las controles).

La tabla 1 muestra los resultados en los genes evaluados. Al comparar las pacientes con preeclampsia severa y los controles, no se encontró diferencias significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas de la variante -75 G/A en el gen ApoA1 y 2488 C/T en el gen ApoB100, indicando que no había asociación y que las variantes evaluadas no eran de riesgo.

La tabla 2 muestra los niveles séricos de ApoA1 y ApoB100 según los genotipos en pacientes con preeclampsia severa y controles. No se encontraron diferencias significativas en los promedios séricos de ApoB100 en general y con los genotipos para el polimorfismo 2488 C/T (XbaI). Según los genotipos homocigotas GG y AA para el polimorfismo -75 G/A, los niveles de ApoA1 no mostraron diferencias entre los casos y controles. Sin embargo, se encontró una diferencia significativa ($p=0,039$) al comparar la media de ApoA1 en suero en el genotipo heterocigoto GA, con niveles promedio de ApoA1 más bajos en las gestantes preeclámplicas severas (161,37 ± 40,21) en comparación con las controles (185,37 ± 35,38).

TABLA 1. VARIANTES EN LOS GENES APOA1 Y APOB100 EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA Y CONTROLES, LIMA, PERÚ.

Gen, variante	Genotipos y alelos	Preeclampsia severa	Controles	OR (95% CI)	p ^a
		n (%)	n (%)		
ApoA1 -75 G/A	GG	13 (25,0)	11 (27,5)	Referencia	0,916
	GA	27 (51,9)	19 (47,5)	1,202 (0,445-3,251)	
	AA	12 (23,1)	10 (25,0)	1,015 (0,318-3,244)	
	G	53 (51,0)	41 (51,3)	Referencia	0,913
	A	51 (49,0)	39 (48,7)	1,012 (0,565-1,812)	
ApoB100 2488 C/T (XbaI)	X-X (CC)	28 (53,9)	24 (60,0)	Referencia	0,478
	X-X+ (CT)	14 (26,9)	12 (30,0)	1,001 (0,389-2,571)	
	X+X+ (TT)	10 (19,2)	4 (10,0)	2,143 (0,595-7,717)	
	X- (C)	70 (67,3)	60 (75,0)	Referencia	0,330
	X+ (T)	34 (32,7)	20 (25,0)	1,457 (0,760-2,794)	

^a Según prueba chi cuadrado o test exacto de Fisher. Las frecuencias genotípicas del ApoA1 -75 G/A, en gestantes con preeclampsia severa y los controles se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg



Tabla 2. NIVELES SÉRICOS DE APOA1 Y APOB100 SEGÚN GENOTIPOS EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA SEVERA Y CONTROLES, LIMA, PERÚ.

Marcador	Genotipos	Preeclampsia severa n=52	Controles n=40	p ^a
		X ± DE mg/dL sangre	X ± DE mg/dL sangre	
ApoA1	GG	188,23 ± 45,20	175,91 ± 41,62	0,494
	GA	161,37 ± 40,21	185,37 ± 35,38	0,0039*
	AA	166,83 ± 39,55	167,00 ± 41,51	0,992
	Total, pacientes	169,35 ± 42,05	178,18 ± 38,45	0,298
ApoB100	X-X- (CC)	43,21 ± 18,29	41,33 ± 16,30	0,728
	X- X+ (CT)	44,21 ± 15,53	44,58 ± 16,06	0,816
	X+X+ (TT)	43,80 ± 15,96	46,25 ± 13,96	0,886
	Total, pacientes	43,60 ± 16,85	42,80 ± 15,75	0,815

^a Según prueba T student para muestras independientes. * p<0,05, diferencia significativa. X ± DE = Media ± desviación estándar

DISCUSIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal en el mundo. Los mecanismos subyacentes de la aparición de la PE siguen sin estar claros y no existen métodos de prevención y/o tratamientos específicos.

En la patogenia de la PE se considera que una invasión superficial del trofoblasto ocasiona la remodelación inadecuada de las arterias espirales, causando una disfunción endotelial materna debido al desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos que conllevaría al trastorno clínico⁽¹⁰⁾.

La enfermedad puede aparecer súbitamente y la advertencia de una preeclampsia grave inminente puede ser una presión arterial sistólica sostenida de 160 mmHg o más, un aumento nuevo y persistente de la creatinina (90 micromol/L o más, 1 mg/100 mL o más), incremento de la alanina transaminasa (más de 70 UI/L o el doble del límite superior del rango normal) o descenso del recuento de plaquetas (menos de 150,000/microlitro), así como compromiso de la salud fetal⁽¹¹⁾.

Las lipoproteínas son partículas complejas con un núcleo central que contiene ésteres de colesterol y triglicéridos rodeado de colesterol libre, fosfolípidos y apolipoproteínas, elementos que facilitan la formación y trabajo de las lipoproteínas. Las funciones de las apolipoproteínas son: 1) desempeñar un papel estructural, 2) actuar como ligandos para los receptores de las lipoproteínas, 3) guiar la formación de las lipoproteínas y 4) actuar como activadores o inhibidores de las enzimas implicadas en el metabolismo

de las lipoproteínas⁽¹²⁾. La fracción proteica de las lipoproteínas está formada por varias apolipoproteínas y enzimas cuyas funciones son el transporte y el metabolismo de los lípidos⁽¹³⁾.

El metabolismo de las lipoproteínas está regulado y controlado por apolipoproteínas específicas (apo-), que conforman diversos tipos de lipoproteínas⁽¹⁴⁾. Regulan el metabolismo proteico transportando y redistribuyendo los lípidos a las células y los tejidos⁽¹⁵⁾. La Apo B-100 representa las partículas Apo B circulantes en el organismo y es una LDL. La relación Apo B-100/Apo A-1 ha sido propuesta como un parámetro fiable para predecir la aterosclerosis y los episodios mortales por enfermedad cardiovascular vinculados a alteraciones lipídicas⁽¹⁶⁾.

Una modificación de la relación Apo B/Apo A-1 ha sido asociada con un mayor riesgo de preeclampsia⁽¹⁷⁾. Se ha informado que las pacientes preeclámpticas tienen niveles de Apo A-1 significativamente más bajos y una relación Apo B-100/Apo A-1 más elevada, considerándolos como marcadores útiles⁽¹⁸⁾. Sin embargo, se pueden encontrar discrepancias en la literatura sobre la relación entre los niveles de Apo A-1/Apo B-100 y la preeclampsia.

En un estudio previo de diversos polimorfismos genéticos en población peruana, entre ellos los genotipos y alelos de los genes Apo A-1 y Apo B-100, al igual que en el presente estudio no se hallaron diferencias significativas entre gestantes con preeclampsia severa y sin preeclampsia⁽²⁾. No obstante, al comparar las gestantes con preeclampsia severa y controles sin eclampsia, se ha encontrado una diferencia significativa (p=0,039) en los niveles séricos medios de ApoA1 en aquellas con genotipo heterocigoto GA para



el polimorfismo -75 G/A. Específicamente, los niveles promedio de ApoA1 en las preeclámpticas severas fueron más bajos en comparación con los controles.

La variante -75 G/A (rs670) en la región promotora del gen ApoA1 tiene un efecto sobre la actividad transcripcional, debido principalmente a la presencia del alelo A, asociado a una disminución de esta actividad y de la síntesis de ApoA1^(19, 20). En la tendencia de nuestros resultados, se ha mostrado que la heterocigosidad en los polimorfismos de la región promotora, incluyendo la -75 G/A, resulta en la reducción significativa de la expresión del gen, y por lo tanto en la disminución de los niveles de ApoA1 y de otros marcadores bioquímicos como el HDL-c⁽²¹⁾.

Se ha descrito que la expresión de ApoA1 es elevada en el plasma y la placenta de mujeres preeclámpticas en mitad de la gestación en comparación con los controles sin preeclampsia. La concentración de ApoA1 también se ha asociado con la presión sistólica, pero durante la gestación tardía. Además, la actividad transcripcional del gen ApoA1 puede estar regulada por la proteína PPAR γ , influyendo, entre otros aspectos, en las funciones del trofoblasto⁽⁸⁾. Todo ello configura la importancia de la ApoA1 en la preeclampsia y otras afecciones y/o enfermedades relacionadas, debido a su multifuncionalidad y potencial terapéutico⁽²²⁾.

La variabilidad entre poblaciones y las frecuencias alélicas en la región promotora del gen pueden modular diferencialmente la expresión del gen ApoA1. Al respecto, en Norteamérica se han evaluado diferentes variantes en el gen ApoA1, incluyendo -75 G/A, y se han observado patrones hereditarios específicos en subgrupos asiáticos, con frecuencias diferentes a los de origen europeo, lo que sugiere que la etnicidad puede influir en la expresión del gen ApoA1⁽²³⁾. Este aspecto es importante de acuerdo con los resultados del presente estudio donde los genes, la bioquímica, la ascendencia genética, entre los principales factores, pueden complementarse para incidir en el desarrollo de la preeclampsia, considerando que las pacientes provienen de la ciudad de Lima, Perú, cuyos habitantes se caracterizan por tener un alto componente amerindio⁽²⁴⁾.

En América Latina, y particularmente en Perú, existen estudios sobre variantes genéticas y preeclampsia cuyo objetivo es contribuir a la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, aún son insuficientes, ya que se deben considerar otros factores como la epigenética, marcadores bioquímicos, entre otros, complementados con estudios clínicos y el uso de nuevas tecnologías masivas para la recolección y análisis de datos^(2,25,26).

Las limitaciones de la presente investigación pueden ser el tamaño de la muestra, el estudio de otras variantes genéticas y de diferentes marcadores bioquímicos, aspectos que deberían considerarse en estudios posteriores.

En conclusión, si bien no se ha encontrado asociación entre la preeclampsia y los polimorfismos -75 G/A en el gen APOA1 y 2488 C/T en el gen ApoB100, sin embargo, con respecto a los niveles séricos de la ApoA1 y la APOB100, se halló una diferencia significativa al comparar el promedio de ApoA1 sérico en el genotipo heterocigoto GA entre las pacientes, con niveles más bajos de ApoA1 en las preeclámpticas severas en comparación con los controles. De esta manera, estamos contribuyendo al entendimiento de los factores involucrados en el desarrollo de la preeclampsia en gestantes peruanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891
2. Pacheco-Romero J, Acosta Conchucos O, Huerta Canales D, Cabrera Ramos S, Vargas Chávez M, Mascaro Sánchez P; for the MEGEMAPE Research Group. Genetic markers for preeclampsia in Peruvian women. *Colomb Med (Cali).* 2021 Feb 26;52(1):e2014437. doi: 10.25100/cm.v52i1.4437
3. Tyrmi JS, Kaartokallio T, Lokki AI, Jääskeläinen T, Kortelainen E, Ruotsalainen S; et al; FINNPEC Study Group, FinnGen Project, and the Estonian Biobank Research Team. Genetic Risk Factors Associated With Preeclampsia and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *JAMA Cardiol.* 2023 Jul 1;8(7):674-83. doi: 10.1001/jamacardio.2023.1312
4. Kovacheva VP, Eberhard BW, Cohen RY, Maher M, Saxena R, Gray KJ. Preeclampsia Prediction Using Machine Learning and Polygenic Risk Scores From Clinical and Genetic Risk Factors in Early and Late Pregnancies. *Hypertension.* 2024 Feb;81(2):264-72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21053
5. Melton PE, Johnson MP, Gokhale-Agashe D, Rea AJ, Ariff A, Cadby G, et al. Whole-exome sequencing in multiplex preeclampsia families identifies novel candidate susceptibility genes. *J Hypertens.* 2019 May;37(5):997-1011. doi: 10.1097/HJH.0000000000002023



6. Liu L, Zhang X, Qin K, Xu C, Ruan F, Liu Y, Zhao H, et al. Characteristics of Serum Lipid Metabolism among Women Complicated with Hypertensive Disorders in Pregnancy: A Retrospective Cohort Study in Mainland China. *Obstet Gynecol Int*. 2024 Feb 14;2024:9070748. doi: 10.1155/2024/9070748
7. Georgila K, Vyrta D, Drakos E. Apolipoprotein A-I (ApoA-I), Immunity, Inflammation and Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Aug 1;11(8):1097. doi: 10.3390/cancers11081097
8. Liu Z, Pei J, Zhang X, Wang C, Tang Y, Liu H, Yu Y, Luo S, Gu W. APOA1 Is a Novel Marker for Preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 15;24(22):16363. doi: 10.3390/ijms242216363
9. Andersen LH, Miserez AR, Ahmad Z, Andersen RL. Familial defective apolipoprotein B-100: A review. *J Clin Lipidol*. 2016 Nov-Dec;10(6):1297-302. doi: 10.1016/j.jacl.2016.09.009
10. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep;146(3):390-391. doi: 10.1002/ijgo.12892
11. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133] Published: 25 June 2019. Last Updated: 17 April 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/chapter/Recommendations#management-of-pre-eclampsia>
12. Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. [Updated 2024 Jan 14]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
13. Errico TL, Chen X, Martin Campos JM, Julve J, Escolà-Gil C, Blanc-Vaca F. Mecanismos básicos: estructura, función y metabolismo de las lipoproteínas plasm. *Clín Invest Arteriosclerosis*. abril-junio 2013;25(2):98-103. DOI: 10.1016/j.arteri.2013.05.003
14. Mahley RW, Innerarity TL, Rall Jr SC, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res*. 1984 Dec 1;25(12):1277-94. PMID: 6099394.
15. Oram JF, Yokoyama S. Apolipoprotein-mediated removal of cellular cholesterol and phospholipids. *J Lipid Res*. 1996 Dec;37(12):2473-91. PMID: 9017501.
16. Castillo Arocha I, Armas Rojas NB, Dueñas Herrera A, González Greck OR, Arocha Mariño C, Castillo Guzmán A. Riesgo cardiovascular según tablas de la OMS, el estudio Framingham y la razón apolipoproteína B/apolipoproteína A1. *Rev Cubana Invest Biomed*. December 2010;29(4):479-88
17. Serrano NC, Guio-Mahecha E, Quintero-Lesmes DC, Becerra-Bayona S, Paez MC, et al. Lipid profile, plasma apolipoproteins, and pre-eclampsia risk in the GenPE case-control study. *Atherosclerosis*. 2018 Sep;276:189-94. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.051
18. Timur H, Korkut Daglar H, Kara O, Kirbas A, Inal HA, Gencosmanoglu Turkmen G, Yilmaz Z, Elmas B, Uygur D. A study of serum Apo A-1 and Apo B-100 levels in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2016 Apr;6(2):121-5. DOI: 10.1016/j.preghy.2016.04.003
19. Smith JD, Brinton EA, Breslow JL. Polymorphism in the human apolipoprotein A-I gene promoter region: association of the minor allele with decreased production rate in vivo and promoter activity in vitro. *J Clin Invest*. 1992;89:1796-800. doi: 10.1172/JCI115783
20. Al-Bustan S, Al-Serri A, Annice B, Alnaqeeb M, Ebrahim G. Re-sequencing of the APOAI promoter region and the genetic association of the -75GA Apo polymorphism with increased cholesterol and low-density lipoprotein levels among a sample of the Kuwaiti population. *BMC Med Genet*. 2013;14:90. doi: 10.1186/1471-2350-14-90
21. Matsunaga A, Sasaki J, Han H, Huang W, Kugi M, Koga T, Ichiki S, Shinkawa T, Arakawa K: Compound heterozygosity for an apolipoprotein A1 gene promoter mutation and a structural nonsense mutation with apolipoprotein A1 deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Feb;19(2):348-55. doi: 10.1161/01.atv.19.2.348
22. Cochran BJ, Ong KL, Manandhar B, Rye KA. APOA1: A protein with multiple therapeutic functions. *Curr Atheroscler Rep*. 2021 Feb;23(3):11. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00906-7>
23. Henkhaus RS, Dodani S, Manzardo AM, Butler MG: APOA1 gene polymorphisms in the South Asian immigrant population in the United States. *Indian J Hum Genet*. September 2011;17(3):194-200. DOI:10.4103/0971-6866.92103
24. Sandoval J, Salazar-Granara A, Acosta O, Castillo-Herrera W, Fujita R, Pena S, Santos F. Tracing the Genomic Ancestry of Peruvians Reveals a Major Legacy of Pre-Columbian Ancestors. *J Hum Genet*. 2013;58(9):627-34. <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.73>
25. Qi J, Wu B, Chen X, Wei W, Yao X. Diagnostic biomolecules and combination therapy for pre-eclampsia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20:136. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-01003-3>
26. Michita RT, Kaminski VL, Chies JAB. Genetic Variants in Preeclampsia: Lessons From Studies in Latin-American Populations. *Front Physiol*. 2018;9:1771. doi: 10.3389/fphys.2018.01771