

REVISION BIBLIOGRAFICA**Relación de la subunidad beta de gonadotropina coriónica humana, testosterona libre y sexo fetal con el desarrollo de preeclampsia.**

Francisco A. Yegüez M.¹, Olivar C. Castejón¹, Marisol García de Yegüez²

¹ Centro de Investigación y Análisis Docente (CIADANA), Laboratorio de Microscopía Electrónica, Fc. Cs. de la Salud. Universidad de Carabobo sede Maracay. Estado Aragua.

² Unidad de Perinatología, Maternidad “Dr. José Luís Facchin De Bonni”, Departamento de obstetricia y ginecología. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Universidad de Carabobo. Valencia. Estado Carabobo.

Correspondencia: F. A. Yegüez Marín.

Teléfono: + 58-414 4091847.

Fax: +58-241-8263439.

E-mail: fyeguez@intercable.net.ve

Recibido: Octubre 2006 **Apeobado:** Febrero 2007

RESUMEN

La hipertensión arterial que complica al embarazo, constituye una patología compleja que comprende entidades clínicas como la preeclampsia (PE), eclampsia (E) y síndrome de HELLP. En su etiopatogenia se imbrican innumerables factores conducentes a disfunción endotelial que desencadena una cascada de manifestaciones clínicas que generan un gran impacto en la salud materno fetal: restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y/o asfixia perinatal, abrupcio placentae, hemorragias maternas intracerebrales y daño hepático o renal. Actualmente entre los innumerables aspectos controversiales que giran en torno a esta patología, existen los aspectos relacionados al papel que juegan dos hormonas: niveles séricos maternos de la subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (β -hCG) y testosterona libre (TI) en la aparición de la PE-E. En la presente revisión se evidencia en líneas generales, que niveles elevados de ambas hormonas se asocian a un mayor riesgo de hipertensión durante el embarazo. Trabajos adicionales serán necesarios para lograr una mayor comprensión de la PE-E.

Palabras clave: Preeclampsia, eclampsia, β -hCG, testosterona, hipertensión, sexo fetal

SUMMARY

Relationship between beta subunit of human chorionic gonadotropin, free testosterone and fetal sex, and occurrence of pre-eclampsia.

The kind of arterial hypertension that complicates pregnancy constitutes a complex pathology which includes clinical entities such as pre-eclampsia (PE), eclampsia (e) and HELLP's syndrome. Countless factors are

involved in its etiopathogeny, leading to endothelial dysfunction that triggers a cascade of clinical manifestations that generate a great impact on the health of both the fetus and the mother: restriction of fetal growth, premature childbirth and/or perinatal asphyxia, abruptio placentae, intracerebral maternal hemorrhages, and liver or kidney damage. At the present time, among the many controversial aspects surrounding this pathology, two hormones: maternal serum levels of the beta subunit of hCG (β -hCG) and free testosterone (TI), seem to play a role in the occurrence of PE-E. In general terms, in the present revision it is evident that elevated levels of both hormones are associated with a greater risk of hypertension during pregnancy. Further studies are necessary to reach a better understanding of PE-E and of these two hormones.

Key words: Pre-eclampsia, eclampsia, β -hCG, testosterone, hypertension, fetal sex.

INTRODUCCION

Los trastornos hipertensivos propios del embarazo comprenden un abanico de posibilidades que van desde la preeclampsia (PE) a la eclampsia (E) y el síndrome HELLP, caracterizada por la tríada clásica de hipertensión arterial, proteinuria y edema – aunque este último ha sido abandonado como marcador de preeclampsia - y que puede hacer su aparición en un período que va desde la semana 20 de gestación hasta el puerperio inmediato. Puede llegar a complicar hasta el 10% de los primeros embarazos (1) y constituyen actualmente un importante problema de salud pública, debido a la significativa morbimortalidad materno-fetal que originan por restricción del crecimiento fetal, parto prematuro y/o asfixia perinatal; así mismo, la madre está expuesta a complicaciones como el *abruptio placentae*, convulsiones, hemorragia intracerebral y daño hepático o renal.

La PE-E constituye una patología que produce una significativa morbimortalidad materno fetal y cuya etiología permanece aún sin aclararse, siendo innumerables los factores implicados en su patogénesis y diversas las teorías que se han formulado tratando de dilucidar su complejidad.

En la presente revisión se abordan dos elementos que permanecen controversiales en relación a la aparición de la PE-E: los niveles maternos de subunidad beta de hCG ($hCG-\beta$) y testosterona libre (TI) y su probable impacto en una mayor incidencia de PE-E.

Hormona placentaria. Papel de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Tan temprano como a los tres días posteriores a la fertilización, el trofoblasto inicia la producción de hCG, la cual asegurará la receptividad del endometrio para la implantación del embrión (2). Esta hormona es crítica para la gestación ya que rescata al cuerpo lúteo de su involución, manteniendo así la producción necesaria de progesterona por las células granulosas del ovario y de esta manera mantiene la fase secretoria del endometrio imprescindible para la nutrición del embrión durante las primeras etapas del desarrollo. Se ha sugerido que los genes para hCG se expresan antes de la diferenciación plena del trofoblasto (3).

Posteriormente la propia placenta adquiere la capacidad de producir en forma autónoma la progesterona y otras hormonas, ayudando de esta manera a mantener el embarazo; al mismo tiempo, la hCG promueve la diferenciación del citotrofoblasto en sincitiotrofoblasto, siendo este último, a su vez, el principal elemento regulador del transporte y síntesis de estas hormonas placentarias.

En la sangre fetal el patrón de aparición de hCG es semejante al de la madre, pero los niveles de hCG fetales sólo alcanzan alrededor del 3% de los valores plasmáticos maternos (4). La hCG que alcanza el plasma fetal a partir del sincitiotrofoblasto actúa como un sustituto de la hormona luteinizante (las dos son idénticas en 97 de 121 aminoácidos), estimulando la replicación de las células de Leydig testiculares y la síntesis de testosterona. Esta pequeña cantidad de testosterona durante el embarazo es determinante para que el feto desarrolle sus órganos sexuales e interviene en el descenso de los testículos al final del embarazo. Además, la hCG en general, induce la síntesis de dehidroepiandrosterona (DHEA) por la suprarrenal fetal y favorece la hidroxilación de los esteroides precursores a nivel placentario.

La hCG se relaciona estructuralmente con otras dos hormonas glucoproteicas: la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona tiroestimulante (TSH). Estas tres hormonas glucoproteicas en conjunto con la hormona luteinizante (LH) están constituidas por dos cadenas de aminoácidos que conforman las subunidades α y β , compartiendo idéntica secuencia de aminoácidos en la subunidad α , pero difiriendo en la secuencia correspondiente a la subunidad β . Las subunidades α y β de la hCG tienen 5 y 6 puentes disulfuros respectivamente y comparten 10% de similitud; después de la glicosilación, ellas son secretadas como subunidades libres α y β o como un dímero, la molécula de hCG intacta. De esta manera, la hCG es una glucoproteína que aparece en los fluidos biológicos como hCG intacta, subunidades α y β libres y además otros fragmentos adicionales conocidos como hCG mellada y subunidad β libre de hCG mellada. La subunidad β (145 aminoácidos) determina la especificidad biológica e inmunoreactiva de la molécula de hCG intacta y su principal producto de degradación es el fragmento core, el cual es detectado sólo en la orina. Las otras formas de hCG identificadas (< 20%) tienen limitada o ninguna actividad biológica.

La hCG se produce casi con exclusividad en la placenta, pero adicionalmente también lo hace el riñón fetal y además diversos tejidos fetales producen igualmente la subunidad β o la molécula intacta de hCG (5-6). La hipófisis y el tejido placentario expresan la subunidad α -hCG (92 aminoácidos) y su secreción se corresponde aproximadamente con la masa placentaria de manera que sus niveles plasmáticos aumentan en forma gradual y constante hasta alrededor de la semana 36, cuando alcanza una meseta que se mantiene durante el resto del embarazo.

La depuración renal de hCG es responsable del 30% de la depuración metabólica total, y el resto se realiza probablemente por metabolismo hepático.

Para su detección se recomienda el radioinmunoensayo (RIE) de alta especificidad de dos localizaciones, que sólo mide la molécula intacta de hCG o la fracción β (hCG- β). Actualmente existen sistemas automatizados que emplean la quimioluminiscencia como método de detección evitando de esta manera el uso de sustancias radioactivas.

Finalmente, es importante mencionar que los valores de hCG se elevan exponencialmente durante las primeras 8 semanas de embarazo, pudiendo alcanzar un pico entre 150.000 – 200.000 mIU/mL alrededor de la 10^a semana después del último periodo menstrual, posteriormente los niveles disminuyen desde el inicio del segundo trimestre del embarazo permaneciendo estables hasta el término. Su vida

media plasmática (hCG intacta) es de 24 horas, mucho más larga que la de la LH (2 horas).

Subunidad hCG- β y PE-E. Hasta el presente, permanece controversial la influencia de los niveles elevados de gonadotropina coriónica humana (hCG) y el riesgo de aparición de preeclampsia; en ese sentido, Gonen y col (1992), evaluando la relación entre sus niveles séricos en las semanas 16-20 y el riesgo de complicaciones del embarazo y pronóstico perinatal, encontraron que las pacientes con elevados niveles de hCG tenían un riesgo significativamente más alto para hipertensión y restricción del crecimiento fetal que aquellas con valores normales (7).

Igualmente Onderoglu y Kabukcu (1997), en un estudio de 610 mujeres en el segundo trimestre de embarazo, encontraron que aquellas con elevados niveles de hCG mostraron un riesgo incrementado para preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro y ruptura prematura de membranas (8).

Ese mismo año, Ashour y col. (1997) encontraron que los niveles de subunidad beta de hCG en el segundo trimestre de gestación, fueron más elevados en las mujeres que habían tenido hipertensión durante el embarazo, pero en su estudio, esta asociación fue estadísticamente significativa sólo entre mujeres multíparas, con lo cual concluyen que la utilidad de la elevación de la subunidad beta de hCG en el segundo trimestre como test de detección de preeclampsia es limitada (9).

Luckas y col. (1998) realizaron un estudio prospectivo longitudinal de 430 primigestas y determinaron los niveles de subunidad beta libre de hCG, encontrando una elevación significativa de los niveles maternos de la subunidad beta libre de hCG en las mujeres que desarrollaron posteriormente preeclampsia y concluyen afirmando la relevancia de la subunidad beta de hCG como marcador de preeclampsia (10).

En este mismo orden de ideas, Barros, Baptista y Bairos (2002), determinaron que en placentas preeclámpticas la expresión de hCG fue homogénea con inmunorreactividad moderada a intensa en el sincitiotrofoblasto. El análisis microdensitométrico indicó un incremento estadísticamente significativo, en la hipertensión inducida, de la intensidad de la reacción inmunohistoquímica para hCG (11).

Bahado-Singh y col. (2002) estudiando hCG hiperglicosilada en orina de 24 horas en la mitad del embarazo, encontraron que bajos niveles urinarios de hCG se correlacionaban significativamente con el subsiguiente desarrollo de PE (12).

Davidson y col. (2003) comparando los niveles séricos de hCG y activina A en embarazadas durante el segundo trimestre del embarazo, encontraron que aquellas que posteriormente desarrollaban PE alcanzaban niveles significativamente más altos de estas dos hormonas al compararlas con el grupo control (13).

Brajenovic y col. (2004), estudiaron 2.110 mujeres no fumadoras con fetos estructuralmente normales, con bajo riesgo para síndrome de Down y para defectos del tubo neural, observaron una incidencia incrementada de preeclampsia entre mujeres con niveles elevados de la unidad beta libre de hCG en relación al grupo control (14).

Recientemente, Gurbuz y col. (2004) estudiaron 80 embarazadas hipertensas y 25 normotensas como grupo control, determinando que los valores más elevados de hCG se correspondieron con las gestantes que padecían PE, esto les permitió establecer que la hCG constituye un marcador adecuado en el diagnóstico y manejo de dicha patología (15).

Por otro lado, Chu y col. (2004) estudiaron los niveles séricos de hCG- β en 60 embarazadas hipertensas comparándolas con 30 normotensas, encontraron niveles significativamente más altos en las hipertensas que en las normotensas; adicionalmente la inmunohistoquímica para hCG- β fue más intensa en el sincitiotrofoblasto de las embarazadas con PE (16)

Sin embargo, Steier y col. (2004) no hallaron ninguna correlación entre los niveles maternos de hCG y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina, no obstante en este estudio es importante resaltar que del segundo para el tercer trimestre los niveles de hCG materna se incrementaron significativamente en los embarazos con fetos femeninos, mientras que en aquellos con fetos masculinos estos niveles mostraron una tendencia al descenso. En el segundo trimestre los valores de índice de pulsatilidad de la arteria uterina fueron significativamente más elevados en gestantes con fetos masculinos que en aquellas con fetos femeninos y en el tercer trimestre el volumen de flujo de la arteria uterina fue más alto en embarazos con fetos femeninos que aquellos con fetos masculinos. No encontraron diferencias significativas en los niveles de hCG materna relacionadas al sexo fetal en el primer y segundo trimestres de embarazo (17).

Hormona Fetal . Testosterona (T). La testosterona es un esteroide androgénico que posee un peso molecular de 288,41 daltons y que es sintetizada por las células de Leydig en el tejido intersticial testicular (2.5-11 mg/día) siendo su precursor el colesterol. En el sexo femenino es producida mayoritariamente en la zona rugosa de la corteza suprarrenal, en las células tecaes del ovario y en la placenta. En la mujer los ovarios y las suprarrenales producen aproximadamente 0.25 mg/día, menos del 2% de la T circulante se encuentra en forma libre (biológicamente activa) ya que el resto se une a proteínas plasmáticas, siendo la más importante la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales), que adicionalmente también fija estradiol y dihidrotestosterona.

De tal manera que, podemos precisar el estado androgénico real de dos maneras: en forma directa midiendo la fracción de T libre mediante la técnica de radioinmunoensayo / quimioluminiscencia o de manera indirecta mediante el cálculo del índice de andrógeno libre (IAL) que se obtiene determinando el porcentaje del cociente entre la T total y la SHBG. Es importante resaltar, que los niveles totales de T cambian en relación a las variaciones en la concentración de SHBG con el fin de mantener una concentración constante de T libre.

La testosterona es necesaria para el normal desarrollo de los genitales externos y su pico de secreción testicular en el feto coincide con el mismo momento del embarazo en que se alcanza el pico máximo de hCG, una vez, que la testosterona es introducida al interior de las células diana –dada su liposolubilidad-, es convertida enzimáticamente a dihidrotestosterona (DHT) por la acción de una enzima llamada 5-alfa-reductasa. Esta se constituye en el principal producto del metabolismo de la

testosterona, elemento muy potente y activo en tejidos como próstata, genitales externos y algunas áreas de la piel (18).

La concentración de testosterona aumenta progresivamente a lo largo de la gestación y es significativamente más alta que la presentada por mujeres no embarazadas, sin embargo, en las gestantes no hay manifestaciones de hiperandrogenismo lo que nos permite establecer que la fracción libre de testosterona permanece invariable a lo largo de todo el embarazo.

La testosterona produce efectos anabólicos y de tipo mineralocorticoides, a saber:

- Aumento del peso corporal.
- Retención de sodio, cloro y agua.
- Aumento de la síntesis proteica.
- Retención de fósforo y potasio.
- Aumento de la masa muscular.
- Aumento de retención nitrogenada con balance positivo de N.
- Acción sobre huesos largos con incremento de la estatura corporal.

Testosterona Libre, sexo fetal y PE-E: Existen referencias revisadas a continuación, que sugieren una posible relación entre el sexo fetal masculino y la aparición de PE, y que esta probabilidad estaría asociada a niveles de testosterona sérica materna más elevados en gestantes portadoras de un feto masculino. Esta probable relación, como veremos, aún permanece controversial. Es así como, Naeye y col. (1987), realizaron un análisis de 52.198 embarazadas y encontraron que la presión arterial y la ganancia de peso eran significativamente más altos en mujeres preeclámpticas con fetos masculinos que con fetos femeninos (19). Igualmente Soriano y col. (1996) estudiaron 326 gestantes con diagnóstico de PE-E, se obtuvieron 172 neonatos femeninos y 154 masculinos, encontraron en este grupo de estudio una probabilidad 1.6 veces mayor de presentar eclampsia si el feto era masculino (20).

Sukerman y Guardia (1996), en un estudio retrospectivo de 1000 gestantes sobre la influencia del sexo fetal masculino en el riesgo de aparición de hipertensión arterial de la embarazada, encontraron que los fetos masculinos no tenían ningún impacto significativo en la aparición de dicha patología (21).

En relación a los andrógenos sabemos que son capaces de incrementar la endotelina-1 que es un potente vasoconstrictor y además incrementan la expresión de receptores del tromboxano-A₂ lo cual puede contribuir a potenciar el efecto isquémico y trombogénico inducido por estas hormonas (22). Adicionalmente, la exposición a andrógenos esta asociada con un incremento de la adhesión de los monocitos a las células endoteliales, un efecto proaterogénico mediado al menos en parte por la expresión en la superficie endotelial de la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) (23). En este sentido, Wakasugi y col. (1989), evaluando los efectos del estradiol y testosterona en la producción de prostaciclina (PGI₂), encontraron franca disminución de su síntesis en anillos aórticos de ratas en el laboratorio, incrementando de esta manera el riesgo isquémico (24).

Hahnel y col (1989) estudiando *in vitro* el metabolismo de la androstenediona por los microsomas hepáticos en dos grupos de embarazadas, uno normotenso y el otro hipertensas, encontraron aromatización deficiente de esta en las embarazadas

hipertensas, por lo que estas ultimas mantenían niveles séricos más elevados de la referida hormona (25).

No obstante, diversos estudios reportan un ambiente controversial relacionado con los niveles de testosterona y su impacto en la probabilidad de aparición de preeclampsia, en este sentido, Steier y col. (1999) estudiaron la correlación entre sexo fetal y hCG en sangre materna en 130 embarazadas no complicadas, de las cuales 82 estaban en la semana 16 de gestación y 48 en la semana 35. En ambos grupos de gestantes, aquellas con fetos femeninos mostraron niveles más elevados de hCG a la semana 35 que a la 16, mientras que en los embarazos con fetos masculinos los niveles fueron más altos a la semana 16 que a la 35 (26). Posteriormente el mismo Steir y col. (2002) evaluaron los efectos del sexo fetal sobre los niveles de hCG y testosterona en 137 mujeres gestantes con feto único, divididas en un grupo con preeclampsia y otro grupo control, encontrando que los niveles de hCG en sangre materna de embarazadas preeclámplicas con feto masculino fueron significativamente mayores comparados con embarazos no complicados con fetos masculinos y que los niveles séricos de testosterona total fueron significativamente mayores en pacientes preeclámplicas que en normotensas tanto con fetos masculinos como femeninos. Las embarazadas preeclámplicas con fetos masculinos tuvieron significativamente mayores niveles de testosterona que las gestantes con fetos femeninos complicadas con preeclampsia (27).

Ficicioglu y Kutlu (2003), estudiaron en 150 embarazadas el papel de los andrógenos séricos en la patogénesis de la preeclampsia y encontraron que las gestantes complicadas con hipertensión tenían niveles más elevados de proteínas transportadora de hormona sexual (SHBG), mientras que la testosterona libre (TI) fue significativamente más alta sólo en el grupo con preeclampsia leve, concluyeron que los andrógenos no juegan un papel clínico importante en la patogénesis de la preeclampsia (28).

López-Llera (1990) en un estudio de 777 embarazos con fetos únicos complicados con preeclampsia anteparto, encontró que no había diferencias significativas en los perfiles obstétricos, principales síntomas eclámpicos o mortalidad fetomaterna atribuible al sexo fetal (29).

En otro orden de ideas, en relación al riesgo cardiovascular de la gestante que ha sufrido de PE-E y su relación con los niveles de andrógenos, Laivuori y col. (1998) estudiaron 22 mujeres con preeclampsia previa y su respectivo grupo control por un periodo de 17 años después del parto, establecieron que las mujeres con preeclampsia previa tenían posteriormente, a lo largo del tiempo, niveles elevados de testosterona libre, elevado índice de andrógeno libre y elevada relación testosterona libre/ estradiol, lo cual incrementaba su riesgo cardiovascular. Los niveles de testosterona libre mantuvieron una correlación positiva con la presión sanguínea sistólica y diastólica (30).

En relación a los niveles de andrógenos y su relación con PE-E, Acromite y col. (1999) encontraron niveles de testosterona total y de testosterona libre significativamente más elevados en un grupo de pacientes con PE durante el tercer trimestre de embarazo al compararlos con los de gestantes normotensas (31). De la misma manera, Serin y col. (2001) estudiaron 22 pacientes preeclámplicas y 20 normotensas del grupo control, los niveles de testosterona total y de testosterona libre fueron más altos en mujeres preeclámplicas en el tercer trimestre del embarazo al compararlas con el grupo control normotenso (32).

En este mismo orden de ideas, Jirecek y col. (2003) en un estudio de 80 pacientes (normotensas y preeclámplicas), hallaron niveles más elevados de androstenediona y testosterona en mujeres con preeclampsia que en el grupo control, y los niveles elevados de androstenediona se correlacionaron positivamente con la severidad de la preeclampsia (33). Así mismo, Atamer y col. (2004) en un estudio de 136 gestantes, demostraron que los niveles plasmáticos de testosterona sólo se elevan en gestantes con preeclampsia severa (34).

Carlsen y col. (2005), en un estudio realizado en grupos de gestantes normotensas e hipertensas en donde evaluaron los niveles de andrógenos, encontraron que los niveles de estos están tempranamente elevados en el segundo trimestre de gestación en aquellas mujeres que eventualmente desarrollaran preeclampsia (35).

Salamalekis y col. (2006) estudiaron comparativamente los niveles de andrógenos en 28 pacientes con preeclampsia y 25 normotensas en el tercer trimestre de embarazo, y encontraron que los niveles de testosterona total y testosterona libre fueron significativamente más elevados en las hipertensas que en el grupo control (36).

Conclusion: la PE-E es una patología enigmática y compleja en donde se entrelazan innumerables factores con múltiples interacciones entre ellos, que conducen al ascenso de las cifras tensionales maternas con sus efectos devastadores en la salud materno-fetal; en nuestra revisión niveles séricos maternos de hCG elevados se asocian a niveles elevados de andrógenos y ambos están directamente relacionados a hipertensión durante la gestación (PE-E). Se hace perentoria la realización de nuevas investigaciones orientadas a discernir o definir la probable relación de causalidad entre estas hormonas y la aparición de PE-E.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meis PJ, Goldbenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm precision study: risk factors for indicated preterm birth. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(3):562-567.
2. McGregor WG, Raymoure WJ, Kuhn RW, Jaffe RB. Fetal tissue can synthesize a placental hormone. Evidence for chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis by human fetal kidney. *J Clin Invest* 1981; 68 (1): 306-309.
3. Las Hormonas Placentarias. En: Cunningham FG, Gant NF, Leneo KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD editores. *Williams Obstetricia*. 21ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2002. p. 92-108.
4. Siler-Khodr TM, Smikle CB, Sorem KA, Grayson MA, Spencer DK, Yoder BA y col. Effect of excessive GnRH-binding substance on circulating maternal hCG in human pregnancy. *Early Pregnancy* 1997; 3(1): 10-14.
5. McGregor WG, Kuhn RW, Jaffe RB. Biologically active chorionic gonadotropin: synthesis by the human fetus. *Science* 1983; 220(4594): 306-308.
- 6- Trastornos Hipertensivos Del Embarazo. En: Cunningham FG, Gant NF, Leneo KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD editores. *Williams Obstetricia*. 21ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2002. p. 489-532.
7. Gonen R, Pérez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992; 80:83-86.

8. Onderoglu LS, Kabukcu A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *Reproduction* 1999;56(3):245-249.
9. Ashour AM, Lieberman ES, Haug LE, Repke JT. The value of elevated second-trimester beta-human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(2):438-442.
10. Luckas M, Hawe J, Meekins J, Neilson J, Walkinshaw S. Second trimester serum free beta human chorionic gonadotrophin levels as a predictor of pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77 (4): 381-84.
11. Barros JS, Baptista MG, Bairos VA. Human chorionic gonadotropin in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266(2): 67-71.
12. Bahado-Singh, R. O., et al. "The role of hyperglycosylated hCG in trophoblast invasion and the prediction of subsequent pre-eclampsia." *Prenatal Diagnosis* 2002, 22.6: 78-81.
13. Davidson, E. J., et al. "Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia." *BJOG*. 2003, 110.1: 46-52.
14. Brajenovic-Milic B, Tislaric D, Zuvic-Butorac M, Bacic J, Petrovic O, Ristic S y col. Elevated second-trimester free beta-hCG as an isolated finding and pregnancy outcomes. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2004; 19(6): 483-87.
15. Gurbuz A, Karateke A, Mengulluoglu M, Gedikbasi A, Ozturkmen M, Kabaca C y col. Can serum HCG values be used in the differential diagnosis of pregnancy complicated by hypertension? *Hypertens.Pregnancy* 2004; 23(1): 1-12.
16. Chu, H. N., F. Z. Zhou, and X. Xie. "[Relationship between imbalanced synthesis of human chorionic gonadotropin alpha and beta subunits and pregnancy-induced hypertension]." *Zhejiang.Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban*.2004, 33.6: 529-31.
17. Steier JA, Bergsjo PB, Thorsen T, Myking OL. Human chorionic gonadotropin in maternal serum in relation to fetal gender and utero-placental blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(2): 170-174.
18. Granner DK. Hormonas de las gónadas. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW editores. *Bioquímica de Harper*. 15ª ed. Editorial Manual Moderno; 2001. p. 679-697.19 Naeye RL, Demers LM. Differing effects of fetal sex on pregnancy and its outcome. *Am J Med Genet Suppl* 1987; 3: 67-74.
19. Naeye RL, Demers LM. Differing effects of fetal sex on pregnancy and its outcome. *Am J Med Genet Suppl* 1987; 3: 67-74.
20. Soriano AR, Valdés JE, Valdés H, Lara AL. ¿El sexo fetal determina la severidad de la preeclampsia-eclampsia?. *Ginecol Obstet Mex* 1996; 64(1): 18-20.
21. Sukerman E, Guardia MC. Sexo fetal masculino y riesgo de hipertensión arterial durante el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1996; 56(1): 13-15.
- 22 Ajayi, A. A., R. Mathur, and P. V. Halushka. "Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses." *Circulation* 1995, 91.11: 2742-47.
23. McCrohon, J. A., et al. "Androgen exposure increases human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1." *Circulation* 1999 99.17: 2317-22.
24. Wakasugi, M., et al. "The effects of sex hormones on the synthesis of prostacyclin (PGI2) by vascular tissues." *Prostaglandins* 37.4 (1989): 401-10.

25. Hahnel, M. E., et al. "Metabolism of androstenedione by placental microsomes in pregnancy hypertension." *Clinica Chimica Acta* 1989, 181.1: 103-08.
26. Steier JA, Myking OL, Bergsjø PB. Correlation between fetal sex and human chorionic gonadotropin in peripheral maternal blood and amniotic fluid in second and third trimester normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(5): 367-371.
27. Steier JA, Ulstein M, Myking OL. Human chorionic gonadotropin and testosterone in normal and preeclamptic pregnancies in relation to fetal sex. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (3): 552-556.
28. Ficioglu C, Kutlu T. The role of androgens in the aetiology and pathology of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23(2): 134-137.
29. Lopez-Llera, M. Eclampsia and fetal sex. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 33(3): 211-213.
30. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen EM, Viinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 344-347.
31. Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, Hurwitz J, Dorey LG. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (1 Pt 1): 60-63.
32. Serin IS, Kula M, Basbug M, Unluhizarci K, Glucer S, Tayyar M. Androgen levels of preeclamptic patients in the third trimester of pregnancy and six weeks after delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(1): 1009-1013.
33. Jirecek S, Joura EA, Tempfer C, Knofler M, Husslein P, Zeisler H. Elevated serum concentrations of androgens in women with pregnancy-induced hypertension. *Wiener Klinische Wochenschrift* 2003; 115(5-6): 162-166.
34. Atamer Y, Erden AC, Demir B, Kocyigit Y, Atamer A. The relationship between plasma levels of leptin and androgen in healthy and preeclamptic pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83 (5): 425-430.
35. Carlsen, S. M., P. Romundstad, and G. Jacobsen. "Early second-trimester maternal hyperandrogenemia and subsequent preeclampsia: a prospective study." *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 2005, 84.2 : 117-21.
36. Salamalekis, E., et al. "Androgen levels in the third trimester of pregnancy in patients with preeclampsia." *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* 2006, 126.1: 16-19.