



# PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

[www.elsevier.es/rprh](http://www.elsevier.es/rprh)



## ORIGINAL

### Calcio sérico total e ionizado en el segundo trimestre del embarazo como predictor de preeclampsia



X. Bermúdez-Peñaloza, E. Reyna-Villasmil\*, J. Mejía-Montilla, J. Santos-Bolívar, D. Torres-Cepeda, N. Reyna-Villasmil y A. Fernández-Ramírez

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

Recibido el 20 de junio de 2016; aceptado el 18 de noviembre de 2016  
Disponible en Internet el 1 de julio de 2017

#### PALABRAS CLAVE

Calcio;  
Calcio ionizado;  
Preeclampsia;  
Predicción

#### Resumen

**Objetivo:** Establecer la utilidad de las concentraciones séricas de calcio total e ionizado en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia.

**Material y métodos:** La investigación fue prospectiva y observacional en 504 pacientes nulíparas con embarazos simples entre 17 y 20 semanas que acudieron a la consulta prenatal en el Hospital Central Dr. Urquinaona de Maracaibo, Venezuela. Se evaluaron las características generales, concentraciones séricas de calcio total e ionizado y eficacia pronóstica.

**Resultados:** Los casos fueron 41 embarazadas desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 embarazadas fueron consideradas como controles (grupo B). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, la edad gestacional y la presión arterial sistólica y diastólica en el momento de la realización de la ecografía ( $p = ns$ ). La edad gestacional en el momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de  $35.0 \pm 3.2$  semanas. Se encontró que las pacientes que desarrollaron preeclampsia presentaron valores significativamente más bajos de calcio total ( $6.6 \pm 2.3$  mg/dl) e ionizado ( $0.9 \pm 0.2$  mmol/l) comparado con las pacientes que no desarrollaron preeclampsia ( $8.1 \pm 0.9$  mg/dl y  $1.2 \pm 0.4$  mmol/l; respectivamente;  $p < 0.001$ ). Se observó que ninguno de los marcadores presentó un valor de área bajo la curva mayor de 0.75 que fuese significativa y permitiera su uso para la predicción de la preeclampsia.

**Conclusión:** Las concentraciones séricas de calcio total e ionizado en el segundo trimestre no son útiles en la predicción del desarrollo de preeclampsia.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sippenbauch@gmail.com](mailto:sippenbauch@gmail.com) (E. Reyna-Villasmil).

**KEYWORDS**

Calcium;  
Ionised calcium;  
Pre-eclampsia;  
Prediction

## Total and ionised serum calcium in the second trimester of pregnancy as a predictor of pre-eclampsia

**Abstract**

**Objective:** To establish usefulness of serum concentrations of total and ionised calcium in the second trimester of pregnancy as a predictor of the development of pre-eclampsia.

**Material and methods:** A prospective and observational was performed on 504 nulliparous pregnant women between 17 and 20 weeks gestation, who attended the Antenatal Clinic of the Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. An analysis was performed on the general characteristics, total and ionised serum calcium concentrations, and prognosis efficacy.

**Results:** The cases were 41 pregnant women who developed pre-eclampsia (Group A) and 463 pregnant women that were considered as controls (Group B). No significant differences were observed in maternal age, gestational age, and systolic and diastolic blood pressure at the time of the ultrasound evaluation ( $p = ns$ ). Gestational age at the time of pre-eclampsia diagnosis in group A was  $35.0 \pm 3.2$  weeks. It was found that patients who developed preeclampsia had significantly lower values of total ( $6.6 \pm 2.3$  mg/dL) and ionised calcium ( $0.9 \pm 0.2$  mmol/L) compared with those patients who did not develop pre-eclampsia ( $8.1 \pm 0.9$  mg/dL and  $1.2 \pm 0.4$  mmol/L; respectively;  $p < .001$ ). It was observed that none of the markers had a value under curve greater than 0.75 that would make it significant and would allow its use for the prediction of pre-eclampsia.

**Conclusion:** Serum concentrations of total and ionised calcium in the second trimester are not useful to predict the development of pre-eclampsia.

© 2017 Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La preeclampsia complica el 5-12% de todos los embarazos y eleva en forma significativa la morbimortalidad materno-fetal<sup>1</sup>. Su clínica (hipertensión, proteinuria y edema) ha hecho que los posibles potenciales marcadores estén dirigidos al estudio de la función renal, coagulación, sistema fibrinolítico y actividad plaquetaria<sup>2</sup>.

Los problemas para la predicción del riesgo y/o identificación de la enfermedad hacen difícil su profilaxis. Se han propuesto diversas pruebas para identificar a las embarazadas con riesgo de desarrollar preeclampsia. Sin embargo, ninguna está claramente definida para su aplicación, probablemente debido a que todavía existen aspectos fisiopatológicos que requieren de mayor investigación para definirlos<sup>3,4</sup>.

El calcio es el principal catión bivalente extracelular y esencial en varios procesos importantes, entre ellos la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores, la contracción muscular, la integridad de membranas y la coagulación sanguínea como cofactor<sup>5</sup>. La hipocalcemia en el líquido extracelular durante la segunda mitad del embarazo modifica las membranas de las células nerviosas y musculares, aumentando los potenciales de acción. El calcio iónico penetra en la célula de forma continua, a través de los canales de calcio voltaje dependiente que tarda en inactivarse. Esto da lugar a la liberación de acetilcolina, y este exceso de catecolaminas, actuando sobre los receptores alfa, produce mayor liberación de calcio iónico hacia el citosol de la célula provocando espasmos de los vasos sanguíneos y aumento de la presión arterial<sup>6</sup>. Por tanto, el calcio actúa regulando

la presión arterial actuando directamente sobre la pared vascular, el corazón y los procesos bioquímicos, además de modificar la concentración de catecolaminas y síntesis de prostaglandinas.

Una de las pruebas bioquímicas que ha sido objeto de estudio para la predicción de riesgo de preeclampsia es la medición del calcio sérico, tanto total como ionizado. A pesar de que no se han encontrado parámetros totalmente útiles para la predicción hasta la fecha, diversos informes han demostrado que las mediciones de los valores de calciuria tienen un valor predictivo positivo con respecto al desarrollo de la preeclampsia<sup>7,8</sup>. Otros informes muestran una relación positiva entre la disminución del riesgo y la ingesta de calcio, ya sea suplido o en la dieta<sup>9,10</sup>, en donde las modificaciones de las concentraciones de calcio total e ionizado podrían disminuir de forma significativa la incidencia de preeclampsia en grupos de riesgo, aunque su papel en la clínica diaria aún está en proceso de investigación<sup>11</sup>.

El objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de las concentraciones de calcio sérico total e ionizado en el segundo trimestre del embarazo como predictor del desarrollo de preeclampsia.

**Materiales y métodos**

Se realizó un trabajo prospectivo, observacional en embarazadas nulíparas con embarazos simples que fueron atendidas en la consulta prenatal ambulatoria del Hospital Central Dr. Urquinaona de Maracaibo, Venezuela, entre enero de 2012 y abril de 2016. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital antes del inicio de la

investigación y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las pacientes.

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (hipertensión antes de las 20 semanas de embarazo), enfermedad cardíaca, hematológica, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pregestacional o gestacional, hábito tabáquico, aquellas embarazadas en las cuales no se pudo obtener muestras de sangre y en las que hubieran utilizado medicamentos que alterasen la concentración de calcio sérico. También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

La preeclampsia se definió como la presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más, o presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más, confirmada por 6 horas o más de diferencia. Mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1-2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso usando un esfigmógrafo de mercurio estándar con un manguito de 14 cm. La presión arterial sistólica y diastólica (tomada en relación con el quinto ruido de Kortkoff) se ubicó con relación al punto de 2 mm Hg más cercano. El método palpatorio se utilizó para verificar las lecturas auscultatorias de la presión arterial sistólica. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se calcularon del promedio de la presión arterial de cada brazo.

Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio se relleno una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y ginecoobstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de la última regla o ecografía del primer trimestre) y concentraciones séricas de calcio sérico. La edad gestacional se calculó sobre la fecha de la última menstruación y se corrigió por ultrasonido si las mediciones durante el primer trimestre mostraban una diferencia de más de 7 días. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto, y se catalogaron de acuerdo al desarrollo de preeclampsia (casos; grupo A) o no (controles; grupo B).

Las muestras de sangre de la vena antecubital para la determinación se recolectaron en el momento de la realización de la evaluación ecográfica de rutina en todas las embarazadas seleccionadas durante el segundo trimestre del embarazo (17-20 semanas). A todas las muestras se las dejó coagular a temperatura ambiente y se almacenaron a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de procesarlas. Posteriormente, fueron centrifugadas a 1,500 rpm por 10 minutos luego de 30 minutos de la toma la muestra y almacenadas con posterioridad a  $-70^{\circ}\text{C}$ . Las mediciones de calcio total se realizaron por un método colorimétrico, el cual se basó en una reacción directa del calcio con el complejo reactante ortocesoltaleína, para formar un producto de reacción estable. La corrección de las concentraciones individuales de

calcio se realizó añadiendo 0.8 mg/dl a la concentración de calcio por cada gramo o su fracción en la que la concentración de albúmina sérica se encontrará por debajo de 4 mg/dL. La determinación de calcio sérico ionizado se realizará de forma anaerobia y analizada con un electrodo selectivo con normalización de pH 7.4 (Nova 7, Noval Biomedical, EE. UU.). Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio de calcio será utilizado como resultado final. El coeficiente de variación intra e interensayo será de 9% y 12%, respectivamente.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio  $\pm$  desviación estándar. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los datos ( $p > 0.05$ ). La prueba de la «t» de Student para muestras no relacionadas se utilizó para el análisis de los grupos y para comparar las variables continuas. La precisión de las determinaciones del calcio sérico total e ionizado para la predicción del desarrollo de preeclampsia se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

Se obtuvo los resultados de las mediciones de 504 embarazadas primigestas, de las cuales 41 pacientes (8.1%) desarrollaron preeclampsia (grupo A) y 463 embarazadas (91.9%) fueron consideradas como controles (grupo B). Las características generales de los 2 grupos de embarazadas se muestran en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, la edad gestacional y la presión arterial sistólica y diastólica al momento de la realización de la ecografía ( $p = \text{ns}$ ). La edad gestacional en el momento del diagnóstico de preeclampsia en el grupo A fue de  $35.0 \pm 3.2$  semanas. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional en el momento del parto, presión arterial sistólica y diastólica al momento del parto, proteinuria en 24 horas y peso del recién nacido al nacer entre los 2 grupos de embarazadas ( $< 0.0001$ ).

En las [figuras 1 y 2](#) se muestran las concentraciones de calcio total y calcio ionizado en cada uno de los grupos. Se observó que las pacientes que desarrollaron preeclampsia presentaron valores significativamente más bajos de calcio total ( $6.6 \pm 2.3$  mg/dl) comparado con las pacientes que no desarrollaron el síndrome ( $8.1 \pm 0.9$  mg/dl;  $p < 0.001$ ). De igual forma se observó que las pacientes que desarrollaron preeclampsia mostraron valores significativamente más bajos de calcio sérico ionizado ( $0.9 \pm 0.2$  mmol/l) comparado con las pacientes que no desarrollaron preeclampsia ( $1.2 \pm 0.4$  mmol/l;  $p < 0.001$ ).

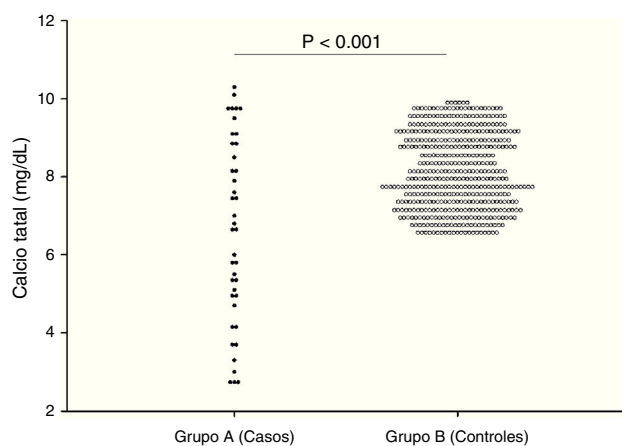
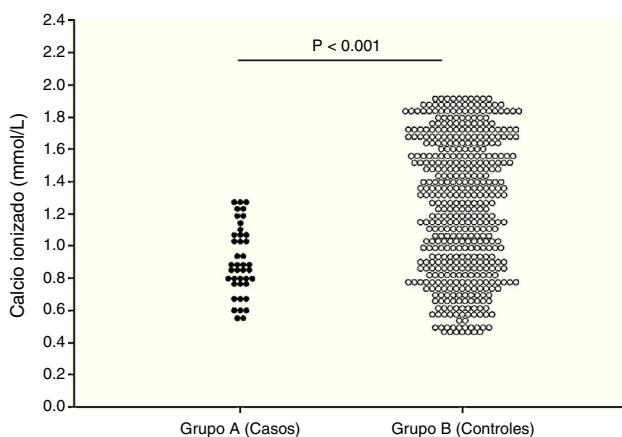
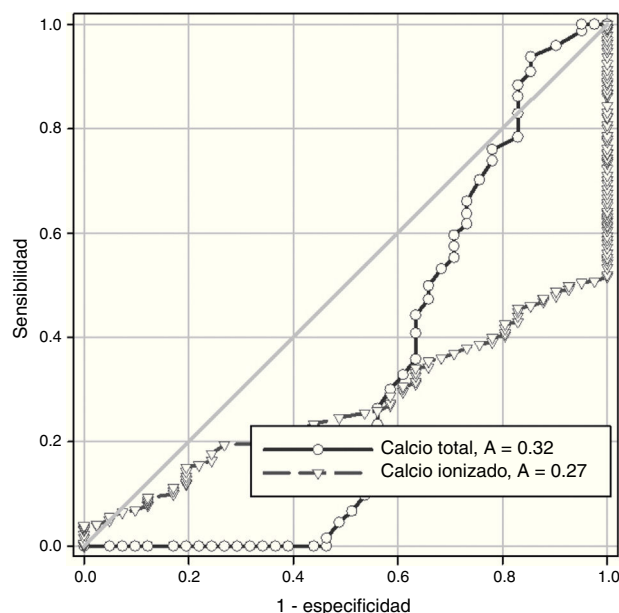
En la [tabla 2](#) se muestran la eficacia diagnóstica de las concentraciones de calcio total y de calcio ionizado en el segundo trimestre para la predicción de preeclampsia. Se observó que ninguno de los 2 valores de corte para ambos marcadores presentó un valor de área bajo la curva mayor de 0.75 que fuese significativo y permitiera su uso en la predicción de la preeclampsia ([fig. 3](#);  $p = \text{ns}$ ).

**Tabla 1** Características generales

|  | GRUPO A casos (n = 41) | GRUPO B controles (n = 463) | p       |
|--|------------------------|-----------------------------|---------|
| Edad materna, años                                       | 22.9 ± 2.5             | 22.6 ± 2.2                  | ns      |
| Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>               | 28.6 ± 4.5             | 27.2 ± 4.4                  | ns      |
| Edad gestacional al momento del examen, semanas          | 18.3 ± 0.9             | 18.5 ± 0.8                  | ns      |
| Presión arterial sistólica al momento del examen, mm Hg  | 110.5 ± 5.3            | 111.7 ± 5.1                 | ns      |
| Presión arterial diastólica al momento del examen, mm Hg | 77.5 ± 4.2             | 77.2 ± 3.8                  | ns      |
| Edad gestacional al momento del parto, semanas           | 35.0 ± 3.2             | 38.4 ± 1.4                  | < 0.001 |
| Presión arterial sistólica al momento del parto, mm Hg   | 139.9 ± 14.4           | 115.8 ± 7.1                 | < 0.001 |
| Presión arterial diastólica al momento del parto, mm Hg  | 98.6 ± 5.7             | 74.1 ± 7.8                  | < 0.001 |
| Proteinuria, g/24 h                                      | 4.30 ± 1.60            | 0.24 ± 0.03                 | < 0.001 |
| Peso del recién nacido al nacer, gramos                  | 2,757 ± 900            | 3,595 ± 350                 | < 0.001 |

**Tabla 2** Eficacia diagnóstica para la predicción de preeclampsia

|                 | Valor de corte | Área bajo la curva | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Valor predictivo positivo (%) | Valor predictivo negativo (%) |
|-----------------|----------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Calcio total    | 10 mg/dl       | 0.31               | 14.6 (5.5-26.1)  | 93.7 (91.1-95.7)  | 17.1 (6.5-33.6)               | 92.5 (89.7-94.7)              |
| Calcio ionizado | 0.7 mmol/l     | 0.27               | 80.4 (65.1-91.1) | 12.1 (9.2-15.4)   | 7.5 (5.2-10.3)                | 87.5 (76.8-94.4)              |

**Figura 1** Concentraciones séricas de calcio total en el segundo trimestre en cada uno de los grupos.**Figura 2** Concentraciones séricas de calcio ionizado en el segundo trimestre en cada uno de los grupos.**Figura 3** Curva operador-receptor de las concentraciones séricas de calcio total e ionizado en la predicción de preeclampsia.

## Discusión

La predicción de la preeclampsia se basa en la detección de los factores de riesgo y evaluación de las características clínicas. La importancia de la predicción de qué embarazadas desarrollarán preeclampsia se basa en la necesidad de cuidados médicos especiales y medidas de prevención que podrían prolongar el embarazo y disminuir los riesgos maternos y fetales<sup>12</sup>. Los resultados de la presente investigación aportan evidencia de un aumento de las concentraciones de

calcio total e ionizado en el segundo trimestre en embarazadas que posteriormente desarrollan preeclampsia. Sin embargo, los valores de este marcador no son capaces de discriminar entre las embarazadas que desarrollan preeclampsia y las que no.

El calcio es uno de los elementos más abundantes en el cuerpo humano y posee una variedad de funciones vitales. El embarazo acentúa varios eventos fisiológicos que afectan al metabolismo del calcio. La expansión de los líquidos extracelulares, la disminución de las concentraciones de albúmina e incremento de la tasa de filtración glomerular produce aumento de la calciuria. Además, el calcio sérico es removido de la circulación materna al transferirlo al feto. Todos estos mecanismos tienden a promover la disminución de las concentraciones maternas de calcio<sup>5</sup>.

Los ajustes al metabolismo del calcio involucran la actividad de la paratohormona. Las concentraciones de la hormona pueden disminuir al principio del embarazo, pero después aumentan de forma progresiva al inicio del tercer trimestre del embarazo, lo cual permite a la embarazada mantener concentraciones séricas de calcio casi constantes<sup>13</sup>. El calcio óseo materno se preserva durante el embarazo debido a que la respuesta ósea a la paratohormona parece disminuir de forma secundaria a las altas concentraciones de estrógenos. La respuesta a la calcitonina también está aumentada para proteger el esqueleto materno de la reabsorción excesiva de calcio durante los periodos de hipocalcemia<sup>14</sup>.

Actualmente la predicción de la preeclampsia y su relación con los niveles de calcio sérico no está definida totalmente por la literatura. La patogénesis de la hipocalcemia en la preeclampsia es controvertida, y teóricamente podría ser debida a la disminución de la absorción intestinal, al incremento de la captación de calcio por el feto o a la alteración de la reabsorción del calcio. Esta disminución de las concentraciones del calcio sérico puede ser explicada por las alteraciones en la reabsorción de calcio tubular más que por una modificación en la filtración glomerular<sup>15</sup>. Existe amplia evidencia sobre los valores de calciuria como factor útil en la predicción y diagnóstico de la preeclampsia<sup>16,17</sup>. Se ha demostrado que la hipocalciuria está presente en la preeclampsia, sugiriendo que los valores de excreción de calciuria pueden ser útiles en la predicción de la preeclampsia y en la diferenciación entre varias formas de hipertensión durante el embarazo<sup>7,8,15</sup>.

Hasta la fecha no se conoce ninguna investigación que utilice las concentraciones de calcio como una prueba pronóstica en la predicción de la preeclampsia. Solo Gabbay et al.<sup>18</sup> evaluaron las concentraciones de calcio durante el primer trimestre como predictor de preeclampsia. No encontraron correlación entre las concentraciones séricas de calcio en el primer trimestre del embarazo y la preeclampsia o cualquier otro desorden hipertensivo durante la segunda mitad del embarazo.

Los eventos tempranos de la preeclampsia pueden deberse a expansión excesiva del volumen de líquidos extracelulares, que causan la aparición de factores que alteran la remodelación de la vasculatura decidual, evitando la placentación normal<sup>19</sup>. Investigaciones previas han demostrado que el volumen plasmático es menor en la preeclampsia que

en las embarazadas normotensas sanas<sup>20</sup>. Esto podría explicar las bajas concentraciones de calcio en las embarazadas que posteriormente desarrollaron preeclampsia, ya que la alteración de la tasa de filtración glomerular contribuiría hacia las modificaciones de las concentraciones de calcio total y sérico.

Es importante destacar que cerca del 40% del calcio circulante se encuentra unido a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Por lo tanto, la disminución de las concentraciones de albúmina sérica provoca disminución de las concentraciones séricas totales de calcio. En consecuencia, en un estado de hipoalbuminemia marcada, las bajas concentraciones de calcio no tienen el mismo impacto clínico que en un estado de concentraciones de albúmina normal. Para su interpretación correcta se necesita agregar 0,8 mg/dl al calcio total, por cada gramo que se encuentre la concentración de albúmina por debajo de 4 g/dl, o cuando sea posible medir la fracción ionizada que es la biológicamente importante<sup>6</sup>.

En la hipertensión esencial la relación entre los cambios en las hormonas involucradas en la homeostasis y la hipertensión aún no ha sido completamente establecida. Por lo tanto, si los cambios en el sistema de homeostasis del calcio son causados por la preeclampsia o desempeñan un papel en su patogénesis aún es desconocido. Varios estudios han reportado aumento en las concentraciones de calcio citosólico plaquetario en las preeclámpticas<sup>21</sup>. Se ha propuesto que el incremento en las concentraciones de este calcio podría reflejar anomalías similares en la vasculatura y representar el incremento de la reactividad vascular observada en la preeclampsia. Es posible que la paratohormona actúe como un ionoforo y altere las concentraciones séricas, produciendo un aumento en el calcio citosólico en las plaquetas o modificando de forma potencial el músculo liso vascular, similar a sus efectos en otras células<sup>22,23</sup>.

Las variaciones en las concentraciones de calcio causan disminución de la producción de paratohormona en la sangre, al igual que disminuye las concentraciones de calcio intracelular en el músculo liso de los vasos sanguíneos y del útero. Este proceso causa disminución en la resistencia de los vasos sanguíneos y, además, disminución de la presión arterial. También disminuye la actividad contráctil y aumenta el riesgo de parto pretérmino<sup>24</sup>. Los resultados de esta investigación demostraron que las concentraciones de calcio en el segundo trimestre del embarazo no se asocian con la posterior aparición de preeclampsia y, por lo tanto, no apoya esta hipótesis fisiopatológica.

## Conclusión

Los hallazgos de la presente investigación permiten concluir que las concentraciones séricas de calcio total e ionizado en el segundo trimestre del embarazo no son útiles para predecir el desarrollo de preeclampsia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



## Bibliografía

1. Mol BW, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387:999–1011.
2. Vinayagam V, Bobby Z, Habeebullah S, Chaturvedula L, Bhadravaj SK. Plasma markers of endothelial dysfunction in patients with hypertensive disorders of pregnancy: A pilot study in a South Indian population. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29:2077–82.
3. Baschat AA. First-trimester screening for pre-eclampsia: moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:119–29.
4. Nagar T, Sharma D, Choudhary M, Khoiwal S, Nagar RP, Pandita A. The role of uterine and umbilical arterial doppler in high-risk pregnancy: A prospective observational study from India. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2015;9:1–5.
5. Chan SM, Nelson EA, Leung SS, Cheng JC. Bone mineral density and calcium metabolism of Hong Kong Chinese postpartum women—a 1-y longitudinal study. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:868–76.
6. Felsenfeld A, Rodriguez M, Levine B. New insights in regulation of calcium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:371–6.
7. Ingec M, Nazik H, Kadanali S. Urinary calcium excretion in severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44:51–3.
8. Gasnier R, Valério EG, Vettorazzi J, Barros EG, Martins-Costa SH, Ramos JG. Calciuria and preeclampsia: A case-control study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38:674–80.
9. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:639–49.
10. Camargo EB, Moraes LF, Souza CM, Akutsu R, Barreto JM, da Silva EM, et al. Survey of calcium supplementation to prevent preeclampsia: the gap between evidence and practice in Brazil. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:206.
11. Roberts JM, Mascalzoni D, Ness RB, Poston L. Global pregnancy collaboration. Collaboration to understand complex diseases: Preeclampsia and adverse pregnancy outcomes. *Hypertension*. 2016;67:681–7.
12. von Dadelszen P, Magee L. What matters in preeclampsia are the associated adverse outcomes: The view from Canada. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20:110–5.
13. Czajkowski K, Wójcicka-Bentyn J, Grymowicz M, Smolarczyk R, Malinowska-Polubiec A, Romejko E. Calcium-phosphorus-magnesium homeostasis in pregnant women after renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;80:111–6.
14. McDonald KR, Fudge NJ, Woodrow JP, Friel JK, Hoff AO, Gagel RF, et al. Ablation of calcitonin/calcitonin gene-related peptide- $\alpha$  impairs fetal magnesium but not calcium homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287:E218–26.
15. Frenkel Y, Barkai G, Mashiach S, Dolev E, Zimlichman R, Weiss M. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet Gynecol*. 1991;77:689–91.
16. Orpana AK, Avela K, Ranta V, Viinikka L, Ylikorkala O. The calcium-dependent nitric oxide production of human vascular endothelial cells in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:1056–60.
17. Sirohiwal D, Dahiya K, Khaneja N. Use of 24-hour urinary protein and calcium for prediction of preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48:113–5.
18. Gabbay A, Tzur T, Weintraub AY, Shoham-Vardi I, Sergienko R, Sheiner E. Calcium level during the first trimester of pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33:311–21.
19. Puschett JB. The role of excessive volume expansion in the pathogenesis of preeclampsia. *Med Hypotheses*. 2006;67:1125–32.
20. Anim-Nyame N, Gamble J, Sooranna SR, Johnson MR, Steer PJ. Microvascular permeability is related to circulating levels of tumour necrosis factor- $\alpha$  in pre-eclampsia. *Cardiovasc Res*. 2003;58:162–9.
21. Akhter S, Hoque MR, Paul UK, Hossain MM. Serum calcium status among pregnancies complicated by pre-eclampsia in Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2015;24:657–60.
22. Massheimer V, Picotto G, Boland R, de Boland AR. Effect of aging on the mechanisms of PTH-induced calcium influx in rat intestinal cells. *J Cell Physiol*. 2000;182:429–37.
23. Carney SL. Comparison of parathyroid hormone and calcitonin on rat renal calcium and magnesium transport. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1992;19:433–8.
24. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6:CD001059.