



PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



ORIGINAL

Lípidos y lipoproteínas en restricción intrauterina del crecimiento con velocimetría Doppler anormal de la arteria umbilical



E. Reyna-Villasmil*, Y. Navarro-Briceño, J. Mejía-Montilla, N. Reyna-Villasmil, D. Torres-Cepeda, J. Santos-Bolívar y A. Fernández-Ramírez

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

Recibido el 18 de julio de 2016; aceptado el 18 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 4 de julio de 2017

PALABRAS CLAVE

Lípidos;
Lipoproteínas;
Velocidad diastólica final;
Arteria umbilical;
Restricción del crecimiento intrauterino

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas en neonatos con restricción en el crecimiento intrauterino y alteraciones de la velocidad diastólica final de la arteria umbilical.

Material y métodos: Se realizó una investigación en embarazadas con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino atendidas en el Hospital Central Dr. Urquinaona de Maracaibo, Venezuela. Los casos se dividieron en: reversión de la onda de flujo diastólico final de la arteria umbilical (grupo A), ausencia de la onda de flujo diastólico final (grupo B) y onda de flujo diastólico final presente y positiva (grupo C). También se midieron las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad de los recién nacidos.

Resultados: La velocidad diastólica final presentaba reversión en 33 casos, 71 casos con ausencia de la onda de flujo diastólico final y 146 casos con velocidad diastólica final presente en la arteria umbilical. Los recién nacidos del grupo A y B presentaron concentraciones significativamente más altas de colesterol y triglicéridos comparado con el grupo C ($p < 0.05$). Las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad fueron significativamente más bajas en los grupos A y B comparado con el grupo C ($p < 0.05$). No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad entre los 3 grupos ($p = ns$).

Conclusión: Los neonatos con restricción en el crecimiento intrauterino con reversión o ausencia de la onda de flujo diastólica final de la arteria umbilical muestran alteraciones significativas de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas.

© 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 (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

Lipids;
Lipoproteins;
End-diastolic
velocity;
Umbilical artery;
Intrauterine growth
restriction

Lipids and lipoproteins in intrauterine growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry**Abstract**

Objective: To compare plasma lipids and lipoproteins concentrations in newborns with intrauterine growth restriction and alterations of umbilical artery end-diastolic velocity.

Material and methods: A study was conducted on pregnant women with a diagnosis of intrauterine growth restriction who attended at Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela. The cases were divided into, reversed umbilical artery end-diastolic velocity (group A), absent umbilical artery end-diastolic velocity (group B), and umbilical artery end-diastolic velocity present and positive (group C). Plasma concentrations of cholesterol, triglycerides, and low- and high-density lipoproteins were also measured in newborns.

Results: Reversed umbilical artery end-diastolic velocity was present in 33 cases, with 71 cases of absent umbilical artery end-diastolic velocity, and 146 cases with umbilical artery end-diastolic velocity present. The newborns in groups A and B had significantly higher plasma concentrations of cholesterol and triglycerides compared with group C ($p < .05$). High-density lipoproteins were significantly lower in group A and B compared with group C ($p < .05$). There were no significant differences found in low-density lipoproteins between the three groups ($p > .05$).

Conclusion: Newborns with intrauterine growth restriction and absent or reversed umbilical artery end-diastolic velocity showed significant alterations in plasma lipids and lipoproteins concentrations.

© 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 restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) afecta al 3-8% de los embarazos y refleja una condición patológica en la cual el feto no alcanza su potencial genético de crecimiento. El diagnóstico se realiza por la desaceleración de la velocidad del crecimiento en las mediciones ecográficas seriadas de la biometría fetal. En la práctica clínica la RCIU se define como bajo peso fetal sumado a signos de compromiso del bienestar fetal, asimetría del crecimiento y disminución del volumen de líquido amniótico evaluados por ecografía¹. Es una causa importante de morbilidad perinatal, además de contribuir de forma substancial en la indicación de parto pretérmino iatrogénico, para evitar la muerte fetal intrauterina^{1,2}. Su patogénesis es aún desconocida. Sin embargo, la hipótesis actual postula que la invasión trofoblástica es insuficiente y la alteración de la remodelación de las arterias espirales en el lecho placentario puede llevar a lesiones ateroscleróticas placentarias.

El flujo sanguíneo de la arteria umbilical (AU) evaluado por ecografía Doppler en diferentes condiciones fetales, incluyendo la RCIU, es utilizado para ayudar a predecir la hipoxemia y la acidemia fetal^{3,4}. El aumento de la resistencia del flujo sanguíneo en la AU podría indicar obliteración de pequeñas arterias en el sistema de vellosidades terciarias o desarrollo de anomalías del árbol vascular de las vellosidades terminales^{3,5}. Estudios en ovejas indican que es necesario que por lo menos se produzca el 70% de la embolización placentaria para producir la ausencia o reversión de la velocidad final diastólica de la AU⁶.

Entre los lípidos, el colesterol es un componente esencial para el desarrollo fetal y placentario. Las necesidades de colesterol se relacionan de forma positiva en la tasa de crecimiento fetal. Una cantidad significativa de colesterol fetal se origina de la síntesis *de novo* en el hígado fetal. Sin embargo, en forma adicional, el colesterol materno es transferido en forma activa por la placenta hacia el feto y contribuye de forma sustancial a las concentraciones de colesterol fetal⁷. En la superficie placentaria materna varios receptores están involucrados en la captación del colesterol⁸. El colesterol es transportado a la superficie fetal con la posterior liberación por las células endoteliales en la circulación fetal formando lipoproteínas de alta densidad (HDL)⁹. La HDL tiene un papel importante en el mecanismo de protección contra la aterosclerosis. Además de su función en el eflujo revertido de colesterol, muestra propiedades antiinflamatorias y protege contra la oxidación a las lipoproteínas de baja densidad (LDL)¹⁰.

Existen escasos informes de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en recién nacidos con diagnóstico de RCIU. Debido a que la placenta puede transportar tanto colesterol como ácidos grasos hacia el feto, se ha propuesto que las alteraciones cualitativas de la velocimetría de la AU podrían afectar el perfil lipídico en los recién nacidos con RCIU. El análisis cualitativo de las ondas de flujo en la predicción de los cambios en el perfil lipídico es un campo inexplorado. El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en neonatos con restricción en el crecimiento intrauterino y alteraciones de la velocidad diastólica final de la arteria umbilical.

Materiales y métodos

Se realizó una investigación de tipo transversal y comparativa con un diseño cuasi-experimental en pacientes embarazadas con diagnóstico de restricción del crecimiento intrauterino del feto que fueron atendidas en el Hospital Central Dr. Urquinaona de Maracaibo, Venezuela, entre enero de 2012 y mayo de 2016. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital y se obtuvo el consentimiento por escrito de todas las participantes.

Se incluyeron aquellos fetos sin alteraciones fenotípicas o genotípicas, mediciones ecográficas de la circunferencia abdominal menor del quinto percentil para la edad gestacional por los valores de referencia, velocimetría doppler anormal de la AU (índice de pulsatilidad más de 2 desviaciones estándar por encima del promedio para la edad gestacional para los valores de referencia)⁷, disponibilidad de datos de seguimiento neonatal y sin otra indicación de interrupción del embarazo. Además, para preservar la relación temporal entre los resultados del Doppler y las concentraciones de lípidos-lipoproteínas, solo se incluyeron neonatos que fueron evaluados en las 24 horas previas al parto.

Se excluyeron las pacientes con embarazos múltiples, uso de fármacos que alteren las concentraciones maternas de lípidos-lipoproteínas en las 4 semanas previas a la evaluación, antecedentes de enfermedad cardíaca, hematológicas, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pregestacional o gestacional, presencia de infección intrauterina o materna activa. También se excluyó aquellos casos en los que no se pudo obtener datos de las concentraciones de lípidos-lipoproteínas y a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

Todas las evaluaciones fueron realizadas con un ecógrafo Doppler color General Electric® Logiq Pro 3 en tiempo real y un transductor convexo de 3,5 MHz con filtro de alto paso fijo a 100 Hz para separar las vibraciones de las paredes del vaso de las ondas de la velocidad de flujo. Las mediciones se obtuvieron durante la apnea y el reposo fetal. Las imágenes del Doppler color se utilizaron para optimizar la colocación de la puerta del Doppler de onda pulsado, permitiendo ajustar la escala de velocidad e identificar el área y dirección de flujo sanguíneo máximo. El ángulo de insonación se mantuvo tan cerca de 0° como fuese posible y la muestra de volumen se ajustó a la cubierta completo del vaso. Esta forma de medición maximiza la detección de las velocidades diastólicas finales y la precisión de las mediciones Doppler⁸. Las mediciones se realizaron de las imágenes fijas después de por lo menos 5 ondas de velocidad de flujo uniformes consecutivas con alta relación señal/ruido de la sección media del cordón umbilical. El diagnóstico de ausencia o reversión de la velocidad diastólica final se basó en múltiples mediciones, tomando en cuenta la mejor onda de flujo obtenida. Las elevaciones del índice de pulsatilidad fueron corregidas por la edad gestacional por la conversión de las mediciones individuales en sus puntuaciones Z (Δ índice de pulsatilidad = desviación estándar para el promedio de la edad gestacional). La edad gestacional fue estimada por la fecha del último periodo menstrual o por estimación ecográfica antes de las 20 semanas de embarazo.

Para el análisis final los fetos se dividieron en 3 grupos: grupo A, con reversión de la onda de flujo diastólico final de la AU (casos); grupo B, con ausencia de la onda de flujo diastólico final de la AU (casos) y grupo C, con onda de flujo diastólico final presente y normal de la AU (controles) y se compararon las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas entre los grupos.

Se obtuvo una muestra de sangre (5 ml) inmediatamente después del nacimiento para la determinación de las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas por el pediatra encargado de la atención. El plasma fue almacenado a -80°C y centrifugado a baja velocidad y las mediciones se realizaron de forma inmediata. Los valores de las concentraciones plasmáticas de colesterol total, triglicéridos (TG), HDL y LDL se realizaron por una modificación del protocolo estándar de investigación clínica de lípidos, usando reactivos enzimáticos para su cuantificación. Tanto el colesterol total como los TG se midieron usando métodos enzimáticos automáticos (COBAS® Integra Colesterol y COBAS® Integra tryglicerides) en un analizador Roche/Hitachi®. Las concentraciones de HDL se determinaron después de precipitación selectiva usando manganeso-heparina y posterior a la determinación enzimática de colesterol. Los valores de LDL se calcularon usando la fórmula de Friedwald ($LDL = \text{colesterol} - HDL - [TG/5]$).

Se utilizó la prueba «t» de Student o prueba U de Mann-Whitney se empleó para analizar las variables continuas de acuerdo a la distribución. Se utilizó la prueba exacta de Fischer o Chi cuadrado para las variables categóricas. La regresión lineal múltiple se utilizó para determinar la relación entre las alteraciones de la velocidad diastólica final de la AU, percentil de peso al nacer, edad gestacional al momento del parto y concentraciones de lípidos y lipoproteínas. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

Se incluyeron 33 casos en el grupo A, 71 casos en el grupo B y 146 casos en el grupo C. Las características generales de los grupos se muestran en la [tabla 1](#). Los 2 grupos de estudio no mostraron diferencias con relación a la edad materna y a la paridad ($p = ns$). La edad gestacional en el momento del parto y el peso de los recién nacidos fue significativamente menor en el grupo de fetos con ausencia y con reversión del flujo diastólico final comparado con los fetos del grupo C ($p < 0.05$). Los neonatos de los grupos que presentaban ausencia y reversión del flujo diastólico final de la AU presentaron una frecuencia significativamente superior de puntuaciones de Apgar al minuto menor de 7 puntos que los recién nacidos del grupo C ($p < 0.05$).

Las concentraciones promedio de lípidos y lipoproteínas en cada grupo se muestran en la [tabla 2](#). Los recién nacidos del grupo A y B presentaron concentraciones significativamente más altas de colesterol (80.3 ± 12.8 mg/dl y 79.3 ± 13.0 mg/dl, respectivamente) comparado con los recién nacidos que presentaban velocidad diastólica final de la AU presente (72.7 ± 9.5 mg/dl; $p < 0.05$). De igual forma, los recién nacidos de los grupos que tenían velocidad diastólica final de la arteria umbilical revertido y velocidad diastólica final de la AU ausente presentaban valores

Tabla 1 Características generales

	Grupo A Velocidad diastólica final de la arteria umbilical revertida (n = 34)	p ^a	Grupo B Velocidad diastólica final de la arteria umbilical ausente (n = 70)	p ^a	Grupo C Velocidad diastólica final de la arteria umbilical presente (n = 146)
Edad materna, años	27.9 ± 8.1	0.8445	27.7 ± 7.7	0.6639	28.2 ± 8.0
Paridad	1.9 ± 1.0	0.3331	2.1 ± 1.1	0.0620	1.8 ± 1.1
Parto por cesárea, n (%)	34 (100.0)	< 0.0001	67 (95.7)	< 0.0001	80 (54.7)
Sufrimiento fetal, n (%)	23 (67.6)	0.0002	41 (58.5)	0.0003	47 (32.1)
Preeclampsia, n (%)	29 (85.2)	< 0.0001	51 (72.8)	< 0.0001	32 (21.9)
Peso del recién nacido, gramos	1107 ± 122	< 0.0001	1319 ± 269	< 0.0001	1784 ± 446
Apgar menor de 7 puntos, n (%)					
Al minuto	22 (64.7)	0.0003	40 (57.1)	0.0003	43 (29.4)
A los 5 minutos	7 (20.5)	0.0004	5 (7.1)	0.1158	3 (2.0)

^a Comparado con el grupo C.**Tabla 2** Concentraciones de lípidos y lipoproteínas en los neonatos

	Grupo A Velocidad diastólica final de la arteria umbilical revertido (n = 34)	p ^a	Grupo B Velocidad diastólica final de la arteria umbilical ausente (n = 70)	p ^a	Grupo C Velocidad diastólica final de la arteria umbilical presente (n = 146)
Colesterol, mg/dl	80.3 ± 12.8	0.0001	79.3 ± 13.0	0.0009	72.7 ± 9.5
Triglicéridos, mg/dl	53.8 ± 6.3	< 0.0001	53.3 ± 7.3	< 0.0001	47.5 ± 6.3
Lipoproteínas de baja densidad, mg/dl	38.7 ± 6.8	0.9400	37.3 ± 6.5	0.1331	38.8 ± 7.0
Lipoproteínas de alta densidad, mg/dl	35.7 ± 4.1	< 0.0001	36.7 ± 4.2	< 0.0001	41.6 ± 5.0

^a Comparado con el grupo C.

más elevados de TG (53.8 ± 6.3 mg/dl y 53.3 ± 7.3 mg/dl, respectivamente) comparado con los recién nacidos del grupo C (47.5 ± 6.3 mg/dl; p < 0.05). Las concentraciones de HDL fueron significativamente más bajas en los grupos A (35.7 ± 4.1 mg/dl) y B (36.7 ± 4.2 mg/dl) comparado con los recién nacidos del grupo C (41.6 ± 5.0 mg/dl; p < 0.05). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de LDL entre los 3 grupos (p = ns).

El análisis de regresión múltiple utilizando el peso al nacer, la edad gestacional y las alteraciones de la velocidad diastólica final de la AU como variables independientes y las concentraciones de lípidos y lipoproteínas como variables dependientes identificó que las alteraciones de la velocidad diastólica final de la AU tienen una fuerte asociación con los valores de colesterol (beta = 0.956; p < 0.05), TG (beta = 1.001; p < 0.05) y HDL (beta = 1.743; p < 0.05).

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que la velocimetría Doppler anormal de la AU en fetos con RCIU afecta negativamente las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas en los recién nacidos. Hasta la fecha no se conoce hallazgos similares en investigaciones previas.

Varios informes han sugerido que las lesiones ateroscleróticas pueden tener origen en condiciones intrauterinas adversas¹¹⁻¹³. La RCIU es una condición de placentación inadecuada que lleva a alteraciones en el flujo sanguíneo de las arterias espirales dentro del lecho placentario¹⁴. Estos cambios producen isquemia/reperfusión e hipoxia, llevando a formación de especies reactivas de oxígeno por vías mitocondriales o separación proteolítica de la deshidrogenasa de xantina¹⁵. La ausencia o reversión de la velocidad diastólica final de la AU es la manifestación de alteraciones

placentarias asociada a modificaciones de las vellosidades, del flujo sanguíneo y de las funciones de intercambio gaseoso. Como consecuencia, la biosíntesis y función de las proteínas placentarias está alterada, como se ha demostrado con el receptor de LDL y otras proteínas fijadoras de lipoproteínas¹⁶.

Los hallazgos de esta investigación demuestran un perfil pro-aterogénico, caracterizado por aumento de las concentraciones de colesterol y TG y disminución de las concentraciones de HDL, probablemente secundario a las alteraciones de la velocimetría Doppler de la AU. La importancia de estos hallazgos es que los TG actúan como un predictor independiente de enfermedad cardíaca coronaria, y asociados a otras alteraciones lipídicas explicaría el incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares en la vida adulta en sujetos con antecedentes de RCIU¹⁷.

Dos estudios han reportado los valores de lípidos y lipoproteínas en fetos con diagnóstico de RCIU. Rodie et al.¹⁸ no encontraron diferencias significativas en las concentraciones de lipoproteínas y colesterol entre los casos y los controles, mientras que Peck et al.¹⁹ demostraron disminuciones significativas de las concentraciones de colesterol en recién nacidos con diagnóstico de RCIU comparado con los controles.

Debido a la naturaleza de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes involucrados en estos hallazgos, las modificaciones más marcadas del perfil lipídico en los 2 grupos de RCIU con alteraciones de la velocimetría de la AU pueden explicarse por la exposición crónica a hipoxia y subnutrición. El daño hipóxico induce alteraciones en el metabolismo lipídico durante el periodo prenatal, llevando a hiperlipidemia e incrementando los ésteres de colesterol¹⁷. Modelos animales en condiciones de subnutrición demuestran incremento de los ácidos grasos libres y alteraciones en la depuración de las lipoproteínas ricas en TG^{20,21}. La presencia de diferencias significativas entre los grupos de casos apoyaría la teoría de que esos fetos tienen mayor tendencia a presentar perfiles más aterogénicos.

La reversión o ausencia del flujo diastólico final de la AU indica una marcada disminución en el flujo sanguíneo de las vellosidades, por la liberación de factores humorales que puede alterar el tono vascular^{6,22,23}. Esto se produce secundario a la oclusión vascular progresiva de las vellosidades y al aumento de la resistencia al flujo en la AU²⁴. Además, la trombosis placentaria episódica tiene implicaciones específicas en la RCIU. La pérdida progresiva de la función placentaria, junto a cambios en la precarga cardíaca, presión arterial fetal, viscosidad sanguínea secundaria y un perfil lipídico más aterogénico, incrementaría el riesgo de complicaciones perinatales²⁵. Todos estos elementos se incluyen en un círculo de retroalimentación negativa que va de la lesión placentaria al RCIU, al daño vascular y al flujo sanguíneo anormal.

Las alteraciones de la velocimetría Doppler de la AU descritas en la RCIU pueden tener efectos marcados sobre la función placentaria, que podría fácilmente alterar el transporte de los lípidos. Los cambios en los valores del perfil lipídico pueden ser una respuesta fisiológica apropiada a un ambiente intrauterino adverso. Los mecanismos de transporte pueden estar aumentados para compensar los daños oxidativos y estructurales de la placenta^{26,27}.

En este estudio se observó un aumento en la frecuencia de preeclampsia y cesáreas en los grupos de alteraciones en la velocimetría Doppler de la AU; esto puede explicarse por mecanismos etiopatogénicos comunes involucrado en la preeclampsia y el RCIU²⁸. Sin embargo, la literatura demuestra que el diagnóstico adicional de preeclampsia no afecta al perfil lipídico observado en el RCIU²⁹. Por otra parte, la mayor tasa de cesárea en los 2 grupos con RCIU y alteración de la velocimetría Doppler puede deberse a la necesidad de finalizar el embarazo a una edad gestacional lejana al término con condiciones desfavorables para el parto vaginal. Por lo tanto, estas alteraciones están inevitablemente asociadas con una alta tasa de cesárea. En forma alternativa, el perfil lipídico fetal puede estar alterado por desarrollo incompleto o inmadurez de las vías y procesos bioquímicos involucrados en el metabolismo. Esto se produce como un efecto de «protección» que redirige los nutrientes para el desarrollo de órganos clave en condiciones que alteran el crecimiento. Esto último es apoyado por los hallazgos en recién nacidos pequeños para su edad gestacional que tienen alteraciones en el uso de los TG circulantes con depleción adiposa periférica³⁰.

Esta investigación tiene limitaciones. La prematuridad *per se* es una condición patológica. No se puede excluir que las concentraciones de lípidos en los 3 grupos pueden ser modificados por los factores que producen parto prematuro espontáneo. También es conocido que el perfil lipídico puede ser afectado por el estado nutricional, el cual es difícil de determinar en el feto. De igual forma, las diferentes medidas terapéuticas del RCIU pueden afectar el metabolismo materno y/o fetal. El estrés también afecta los parámetros lipídicos, y el compromiso fetal que produce es una indicación médica común para el parto. Si el estrés puede o no alterar las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en fetos con RCIU aún debe ser establecido.

Aunque los datos de esta investigación no permiten la identificación de una causa subyacente precisa, demuestran que parte de las anomalías placentarias, que se manifiestan en ausencia o reversión de la velocidad diastólica final de la AU, está acompañada de un perfil lipídico aterogénico en el momento del nacimiento. Se necesitan más investigaciones sobre la relación entre el flujo sanguíneo uteroplacentario, concentraciones de lípidos-lipoproteínas y resultante perinatal para el mejorar el manejo de los casos de RCIU, planificando el mejor momento de la interrupción del embarazo y manejo de las complicaciones neonatales.

Conclusión

Sobre la base de los hallazgos de la investigación se puede concluir que los neonatos con restricción en el crecimiento intrauterino y alteraciones de la velocidad diastólica final de la arteria umbilical muestran alteraciones significativas de las concentraciones plasmáticas de lípidos y lipoproteínas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: A comparison of recent national publications. *Am J Perinatol.* 2015;32:307-16.
- Rodriguez A, Tuuli MG, Odibo AO. First- Second-, and third-trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Clin Lab Med.* 2016;36:331-51.
- Baschat AA. Examination of the fetal cardiovascular system. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16:2-12.
- Hüneke B, Ude C. Uteroplacental and fetal arterial ultrasound Doppler flow velocity measurements in unselected pregnancies as a screening test at 32 to 34 gestational weeks. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2002;206:57-64.
- Mitra SC, Seshan SV, Riachi LE. Placental vessel morphometry in growth retardation and increased resistance of the umbilical artery Doppler flow. *J Matern Fetal Med.* 2000;9:282-6.
- Acharya G, Erkinaro T, Mäkitallio K, Lappalainen T, Rasanen J. Relationships among Doppler-derived umbilical artery absolute velocities, cardiac function, and placental volume blood flow and resistance in fetal sheep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H1266-72.
- Brett KE, Ferraro ZM, Yockell-Lelievre J, Gruslin A, Adamo KB. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: The role of the placenta. *Int J Mol Sci.* 2014;15:16153-85.
- Burke KT, Colvin PL, Myatt L, Graf GA, Schroeder F, Woollett LA. Transport of maternal cholesterol to the fetus is affected by maternal plasma cholesterol concentrations in the golden Syrian hamster. *J Lipid Res.* 2009;50:1146-55.
- Aye IL, Waddell BJ, Mark PJ, Keelan JA. Placental ABCA1 and ABCG1 transporters efflux cholesterol and protect trophoblasts from oxysterol induced toxicity. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801:1013-24.
- Madahian S, Navab KD, Pourtabatabaei N, Seyedali S, Safar S, Vazirian S, et al. Inflammation, high density lipoprotein and endothelium. *Curr Med Chem.* 2014;21:2902-9.
- Thompson JA, Regnault TR. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction. *Semin Reprod Med.* 2011;29:211-24.
- Palinski W. Effect of maternal cardiovascular conditions and risk factors on offspring cardiovascular disease. *Circulation.* 2014;129:2066-77.
- Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics.* 2008;121:570-4.
- Vitoratos N, Hassiakos D, Iavazzo C. Molecular mechanisms of preeclampsia. *J Pregnancy.* 2012;2012:298343.
- Roberts JM. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol.* 2014;38:139-45.
- Ortega-Senovilla H, Alvino G, Taricco E, Cetin I, Herrera E. Enhanced circulating retinol and non-esterified fatty acids in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *Clin Sci (Lond).* 2009;118:351-8.
- Kaser S, Ebenbichler CF, Wolf HJ, Sandhofer A, Stanzl U, Ritsch A, et al. Lipoprotein profile and cholesteryl ester transfer protein in neonates. *Metabolism.* 2001;50:723-8.
- Rodie VA, Caslake MJ, Stewart F, Sattar N, Ramsay JE, Greer IA, et al. Fetal cord plasma lipoprotein status in uncomplicated human pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis.* 2004;176:181-7.
- Pecks U, Brieger M, Schiessl B, Bauerschlag DO, Piroth D, Bruno B, et al. Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction. *J Perinat Med.* 2012;40:287-96.
- Horgan RP, Broadhurst DI, Walsh SK, Dunn WB, Brown M, Roberts CT, et al. Metabolic profiling uncovers a phenotypic signature of small for gestational age in early pregnancy. *J Proteome Res.* 2011;10:3660-73.
- Beha A, Juretschke HP, Kuhlmann J, Neumann-Haefelin C, Belz U, Gerl M, et al. Muscle type-specific fatty acid metabolism in insulin resistance: an integrated in vivo study in Zucker diabetic fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290:E989-97.
- Kush ML, Gortner L, Harman CR, Baschat AA. Sustained hematological consequences in the first week of neonatal life secondary to placental dysfunction. *Early Hum Dev.* 2006;82:67-72.
- Chen CH. Platelet-activating factor acetylhydrolase: Is it good or bad for you? *Curr Opin Lipidol.* 2004;15:337-41.
- Axt-Flidner R, Hendrik HJ, Schmidt W. Nucleated red blood cell counts in growth-restricted neonates with absent or reversed-end-diastolic umbilical artery velocity. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2002;29:242-6.
- Phelan JP, Kirkendall C, Korst LM, Martin GI. Nucleated red blood cell and platelet counts in asphyxiated neonates sufficient to result in permanent neurologic impairment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:377-80.
- Chelchowska M, Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T, Leischang J. The effect of tobacco smoking during pregnancy on plasma oxidant and antioxidant status in mother and newborn. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155:132-6.
- Jauniaux E, Burton GJ. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit. *Early Hum Dev.* 2007;83:699-706.
- Alvino G, Cozzi V, Radaelli T, Ortega H, Herrera E, Cetin I. Maternal and fetal fatty acid profile in normal and intrauterine growth restriction pregnancies with and without preeclampsia. *Pediatr Res.* 2008;64:615-20.
- Pecks U, Caspers R, Schiessl B, Bauerschlag D, Piroth D, Maass N, et al. The evaluation of the oxidative state of low-density lipoproteins in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31:156-65.
- Kelishadi R, Badiie Z, Adeli K. Cord blood lipid profile and associated factors: baseline data of a birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21:518-24.