



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“EVALUACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN EMBARAZADAS OBESAS CON
PREECLAMPSIA Y SU ASOCIACIÓN CON RESTRICCIÓN DEL
CRECIMIENTO INTRAUTERINO”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICAS**

PRESENTA:

M. en C. y T. F. SINDY SAN JUAN REYES

DIRIGIDO POR:

DR. LEOBARDO MANUEL GÓMEZ OLIVÁN

DRA. HARIZ ISLAS FLORES

DR. OCTAVIO DUBLÁN GARCÍA



TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, MARZO DE 2023.

ÍNDICE

	PÁGINAS
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	4
ABREVIATURAS	5
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUCCIÓN	9
2. MARCO TEÓRICO	10
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
5. HIPÓTESIS	21
6. OBJETIVOS	21
6.1 Objetivo general	21
6.2 Objetivos específicos	21
7. METODOLOGÍA	22
7.1 Población	22
7.2 Selección de participantes	22
7.3 Diseño del estudio	23
7.4 Criterios de exclusión	23
7.5 Recolección y almacenamiento de las muestras	24
7.6 Determinación de los biomarcadores del estado oxidante y antioxidante	24
7.6.1 Determinación del contenido de hidroperóxidos	24
7.6.2 Determinación del grado de lipoperoxidación	25
7.6.3 Determinación de proteínas carboniladas	25

7.6.4 Determinación de la actividad de la superóxido dismutasa	25
7.6.5 Determinación de la actividad de la catalasa	25
7.6.6 Determinación de glutatión peroxidasa	25
7.6.7 Determinación de la concentración de proteínas totales	26
7.7 Análisis del perfil lipídico	26
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
9. RESULTADOS	27
10. DISCUSIÓN	36
11. CONCLUSIONES	44
13. REFERENCIAS	44

ÍNDICE DE FIGURAS

	PÁGINAS
Figura 1 Dislipidemia y lipotoxicidad asociada a estrés oxidativo en la obesidad en el embarazo	18
Figura 2 Flujograma de la población de estudio	23
Tabla 1 Características y parámetros bioquímicos	27
Figura 3 Biomarcadores de estrés oxidativo - Proteínas carboniladas en los grupos de estudio.	28
Figura 4 Biomarcadores de estrés oxidativo – Lipoperóxidos en los grupos de estudio.	29
Figura 5 Biomarcadores de estrés oxidativo – Hidroperóxidos en los grupos de estudio.	30
Figura 6 Actividad enzimática antioxidante - Catalasa en los grupos de estudio	31
Figura 7 Actividad enzimática antioxidante – Superóxido dismutasa en los grupos de estudio	32
Figura 8 Actividad enzimática antioxidante – Glutación peroxidasa en los grupos de estudio	33
Figura 9 Matriz de correlación de los biomarcadores de estrés oxidativo y perfil de lípidos en mujeres obesas con preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino	35

ABREVIATURAS

ADN	ácido desoxirribonucleico
ANOVA	análisis de varianza
CAT	catalasa
CEM	coeficiente de extinción molar
CHP	contenido de hidroperóxidos
CPC	contenido de proteínas carboniladas
CT	colesterol total
DBSS	dodecil bencen sulfonato de sodio
DNPH	2,4-dinitrofenilhidracina
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EO	estrés oxidativo
EROS	especies reactivas de oxígeno
GPx	glutación peroxidasa
GR	glutación reductasa
GSH	glutación reducido
GSSG	glutación oxidado
GST	glutación-S-transferasa
HEPES	4 (2-hidroxietil) - 1 ácido piperazina etano sulfónico

HPC	hidroperóxido de cumeno
HPX	hidroperóxidos
IMC	Índice de masa corporal
LPX	lipoperoxidación
MDA	malondialdehído
NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida
ON	óxido nítrico
PAD	presión arterial diastólica
PAS	presión arterial sistólica
PBS	amortiguador de fosfatos salino
PE	preeclampsia
pH	potencial de hidrógeno
POX	proteínas oxidadas
PT	proteínas totales
RCIU	restricción del crecimiento intrauterino
RL	radicales libres
SDG	semanas de gestación
SOD	superóxido dismutasa
TEV	trofoblasto extravelloso
Tg	triglicéridos
UI	unidades internacionales
XO	xantino-oxidasa

Resumen

La prevalencia de la obesidad en mujeres en edad fértil ha incrementado drásticamente en las últimas décadas, representa un importante problema de salud en todo el mundo. La obesidad en el embarazo se asocia con un mayor riesgo de preeclampsia. Se ha demostrado un aumento significativo de los niveles de peroxidación lipídica y niveles bajos de factores antioxidantes endógenos en mujeres con obesidad que desarrollan preeclampsia, lo que desencadena lesión por radicales libres. La generación de estrés oxidativo vinculado con la inflamación o hipoxia altera el desarrollo normal del tejido placentario y deriva en una disfunción vascular consecuentemente con el deterioro del crecimiento fetal y parto prematuro. Por lo tanto el objetivo del estudio fue evaluar los biomarcadores del estrés oxidativo y perfil de lípidos en mujeres obesas con preeclampsia y su correlación con restricción en el crecimiento intrauterino. Se identificaron dentro de la población de estudio a mujeres obesas con diagnóstico de preeclampsia y a sus recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación) afectados con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). La determinación de los biomarcadores del estado oxidante y antioxidante de la placenta, sangre materna y de cordón umbilical se realizaron mediante métodos bioquímicos específicos y el análisis de lípidos de acuerdo al protocolo de la unidad médica. Los principales resultados obtenidos fueron que los niveles de colesterol total y triglicéridos aumentaron en las mujeres que desarrollaron preeclampsia y RCIU. Las concentraciones de los marcadores de estrés oxidativo y la actividad de las enzimas antioxidantes en sangre materna y cordón umbilical incrementaron significativamente en el grupo de mujeres embarazadas obesas afectadas con preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino respecto al grupo control a excepción de la enzimas catalasa. Mientras que, en el tejido placentario los niveles de las proteínas carboniladas y la actividad antioxidante disminuyeron significativamente en el grupo de estudio con respecto al grupo control. Con el presente estudio podemos concluir que el estrés oxidativo asociado a la obesidad materna tiene un efecto negativo sobre el crecimiento fetal y para el desarrollo de resultados adversos como la preeclampsia. Sin embargo, también se observa el papel de la placenta como un órgano protector ante el daño oxidativo. Por lo que, es conveniente

tomar medidas apropiadas en la prevención y minimizar el efecto del estrés oxidativo durante el embarazo.

Abstract

The prevalence of obesity in women of childbearing age has drastically increased in recent decades, representing a major health problem worldwide. Obesity in pregnancy is associated with an increased risk of preeclampsia. Significantly increased levels of lipid peroxidation and low levels of endogenous antioxidant factors have been shown in obese women who develop preeclampsia, triggering free radical damage. The generation of oxidative stress linked to inflammation or hypoxia alters the normal development of placental tissue and leads to vascular dysfunction, consequently with impaired fetal growth and premature delivery. Therefore, the objective of the study was to evaluate the biomarkers of oxidative stress and lipid profile in obese women with preeclampsia and their correlation with intrauterine growth restriction. Obese women diagnosed with preeclampsia and their preterm infants (<37 weeks of gestation) affected with intrauterine growth restriction (IUGR) were identified within the study population. The determination of the biomarkers of the oxidant and antioxidant status of the placenta, maternal blood, and umbilical cord blood were performed using specific biochemical methods and lipid analysis according to the protocol of the medical unit. The main results obtained were that total cholesterol and triglyceride levels increased in women who developed preeclampsia and IUGR. The concentrations of oxidative stress markers and the activity of antioxidant enzymes in maternal blood and umbilical cord increased significantly in the group of obese pregnant women affected with preeclampsia and intrauterine growth restriction compared to the control group, except for catalase enzymes. While, in the placental tissue, the levels of carbonylated proteins and antioxidant activity decreased significantly in the study group compared to the control group. With the present study we can conclude that the oxidative stress associated with maternal obesity has a negative effect on fetal growth and the development of adverse outcomes such as preeclampsia. However, the role of the placenta as a protective organ against oxidative damage is also observed. Therefore, it

is advisable to take appropriate measures in prevention and minimize the effect of oxidative stress during pregnancy.

1. Introducción

La obesidad se define como una acumulación excesiva de grasa perjudicial para la salud, un índice de masa corporal (IMC) superior de 30. México es el segundo país con mayor prevalencia de obesidad en el mundo y el primer país con la prevalencia más alta de sobrepeso (43.9%) en latinoamérica (Barquera et al., 2013; WHO, 2017). La comorbilidad más común en las mujeres en edad fértil es la obesidad, mientras que la incidencia de obesidad en el embarazo oscila entre 11% y 25% (ACOG, 2015; Shub et al., 2013). En México, la prevalencia de obesidad durante el embarazo es de 17.6 a 27.7% (Cervantes Ramírez et al., 2019). La obesidad en el embarazo se ha asociado al riesgo de preeclampsia (Marshall et al., 2014).

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo que se presenta del 2 al 8% de todos los embarazos y cuasa de morbilidad y mortalidad perinatal. Se caracteriza por la aparición de hipertensión de inicio reciente después de las 20 semanas de gestación y disfunción de órganos diana con o sin proteinuria. Disfunción orgánica tal como la trombocitopenia, falla renal, alteración de la función hepática, edema pulmonar o deterioro neurológico (Bossung et al., 2020; The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019).

Tanto en la obesidad como la preeclampsia se ha observado alteración en el perfil de lípidos; particularmente incremento de colesterol de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de alta densidad (HDL), triglicéridos (Tg) y colesterol total (CT) (Scifres et al., 2014; Sharam et al., 2012; Troyo-Barriga, 2004). El colesterol en el embarazo es importante para la síntesis de los esteroides placentarios, el aumento de los niveles de colesterol durante la gestación promueve la acumulación de grasa materna como fuente de calorías para la madre y el feto durante los últimos meses y la lactancia (Spracklen et al., 2014).

El resultado perinatal adverso en mujeres obesas y las mujeres que desarrollan preeclampsia se ha descrito. El embarazo asociado con la obesidad materna está relacionado con inflamación placentaria que puede condicionar un ambiente inflamatorio para el feto (Pantham et al., 2015; Zhu et al., 2014). La restricción del crecimiento fetal o restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) acompaña con frecuencia a la preeclampsia. La isquemia placentaria involucrada en el desarrollo de preeclampsia, causa hipoxia fetal y acidosis, que pueden conducir a RCIU (Fujimaki et al., 2011). La RCIU se define como un crecimiento fetal menor que el potencial de crecimiento normal. De acuerdo con las directrices de la ACOG, la definición más utilizada es el peso fetal estimado bajo el percentil 10 para la edad gestacional. Se observa en aproximadamente el 24% de los recién nacidos (ACOG, 2013; Battaglia and Lubchenco, 1967; Murki, 2014), es una causa de morbi-mortalidad perinatal que contribuye a complicaciones posnatales inmediatas como hipotermia, hipoglucemia, policitemia, ictericia, enterocolitis necrotizante, sepsis de aparición tardía y consecuencias adversas a largo plazo como deterioro del desarrollo neurológico, programación fetal de enfermedades del adulto (mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico) que se extiende a lo largo de la vida (Kesavan and Devaskar, 2019; Perrone et al., 2016). Por lo tanto el objetivo del estudio fue evaluar los biomarcadores del estrés oxidativo y perfil de lípidos en mujeres obesas con preeclampsia y su correlación con restricción en el crecimiento intrauterino.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Periodo perinatal y estrés oxidativo

2.1.1 Embarazo y estrés oxidativo

La placenta es un órgano especializado vital que sirve como conexión materno-fetal, se forma durante la gestación y tiene múltiples funciones como la regulación endocrina y la nutrición del feto, por lo que el crecimiento y la función de la placenta están regulados y coordinados con precisión para garantizar el crecimiento y desarrollo óptimos del

feto. La placenta protege al feto contra determinadas moléculas xenobióticas, infecciones y enfermedades maternas. Por lo tanto, proporciona protección e inmunidad al feto en desarrollo (Sultana et al., 2017).

La placentación normal inicia con la adecuada invasión trofoblástica de las arterias espirales, evento clave que desencadena el inicio de estas actividades placentarias (Webster et al., 2008). El endotelio placentario sufre cambios para asegurar una perfusión vascular materna óptima. El trofoblasto extravelloroso ocluye las arterias espirales uterinas y restringe el acceso de sangre materna oxigenada a la placenta. En consecuencia, un ambiente de baja tensión de oxígeno en el primer trimestre del embarazo da lugar a una hipoxia fisiológica normal permitiendo el desarrollo embrionario. Un ambiente hipóxico es necesario para la diferenciación inicial del trofoblasto. Entre las 10 y 12 semanas de gestación, los tapones del trofoblasto se desprenden de las arterias espirales inundando el espacio intervelloroso con sangre materna (Jauniaux et al., 2003; Sultana et al., 2017). Este evento se acompaña de un aumento brusco de la tensión de oxígeno asociado con un aumento de la generación de radicales libres y un estallido de estrés oxidativo (EO) dentro del tejido placentario. Este sistema operativo tiende a un equilibrio sobre un aumento de la actividad enzimática antioxidante como la superóxido dismutasa-Cu, Zn (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx) a medida que las células placentarias se adaptan gradualmente al nuevo entorno oxidativo (Jauniaux et al., 2000; Myatt and Cui, 2004). Esta adaptación placentaria tiene la finalidad de proteger al feto de los efectos deletéreos de las especies reactivas de oxígeno (EROS) durante la embriogénesis y la organogénesis (Burton and Jauniaux, 2011). Sin embargo, el sincitiotrofoblasto carece de enzimas antioxidantes y, por tanto, es vulnerable al daño oxidativo. Si la sangre materno alcanza el espacio intervelloroso de manera prematura, EO causa lesión y deterioro del sincitiotrofoblasto. Esto puede dar lugar a complicaciones como la preeclampsia (Agarwal et al., 2012; Burton et al., 2003; Watson, 1998).

2.1.2 Estrés oxidativo y el recién nacido

En el período perinatal, la producción de EROS debidamente controlada es un factor necesario. El desarrollo fetal tiene lugar en un entorno hipóxico para proteger al

embrión que es muy sensible a las EROS. Posteriormente, se favorece un incremento de la concentración de oxígeno que provoca un aumento exponencial de EROS como resultado de la maduración placentaria. La placenta se adapta al aumento de la generación de EROS y aumenta los niveles de antioxidantes celulares para asegurar un desarrollo fetal adecuado (Wu et al., 2016a, 2015). La sobreproducción de EROS afecta el desarrollo del embrión y del feto, causando diferentes enfermedades con una fisiopatología común basada en el deterioro de antioxidantes. Los embriones y fetos poseen una inmadurez del sistema enzimático antioxidante, lo que propicia su exposición a los efectos dañinos del EO. Los recién nacidos prematuros podrían generar mayor cantidad de EROS, ya que tienen hierro libre circulante en tejidos, un metal de transición que promueve la producción de radicales hidroxilo (OH) a través de la química de Fenton (Pereira and Martel, 2014; Perez et al., 2019; Perrone et al., 2018). Los recién nacidos son particularmente susceptibles al daño oxidativo debido a la mayor generación de radicales libres y a la falta de una protección antioxidante adecuada. Además, los recién nacidos prematuros son especialmente propensos a desarrollar enfermedades que se han denominado "enfermedades del prematuro relacionadas con los radicales libres de oxígeno" (Buonocore et al., 2017; Ozsurekci and Aykac, 2016; Perrone et al., 2012). Algunas condiciones del embarazo han demostrado una relación con el aumento de los niveles de sustancias prooxidantes y un entorno intrauterino adverso con el consiguiente deterioro del desarrollo fetal (embriogénesis defectuosa y anomalías congénitas), tal como la preeclampsia que se relaciona con la RCIU, la diabetes mellitus gestacional y el aborto espontáneo (Burton and Jauniaux, 2018, 2011; Perrone et al., 2020).

2.2 Estrés oxidativo en la enfermedad gestacional

2.2.1 Obesidad

La obesidad está caracterizada por un aumento del peso corporal que da como resultado una acumulación excesiva de grasa, representa un problema de salud en todo el mundo (WHO, 2017). Se caracteriza por un estado inflamatorio metabólico inducido

por niveles elevados de colesterol y adiponectina, altas concentraciones de ácidos grasos no esterificados, hiperglucemia y resistencia a la insulina (Chandrasekaran and Neal-Perry, 2017).

El tejido adiposo es un órgano endocrino y de almacenamiento, compuesto principalmente de adipocitos y células que secretan hormonas y citocinas (adipocinas o adipocitocinas) que ejercen una acción endocrina, paracrina y autocrina sobre todo el cuerpo. En condiciones fisiológicas y, más aún, patológicas, las adipocinas inducen la producción de EROS, generando EO. Los procesos proinflamatorios y el EO están estrechamente relacionados, la síntesis de EROS promueve un estado inflamatorio (Cristancho and Lazar, 2011; Fernández-Sánchez et al., 2011).

Varios mecanismos están involucrados en la generación de EO en la obesidad. La susceptibilidad al daño oxidativo en la obesidad en primer lugar, se debe a la disminución enzimática de antioxidantes SOD, CAT y GPx y decremento de vitamina A, vitamina E, vitamina C y β -caroteno. En segundo lugar, la acumulación excesiva de grasa en pacientes obesos conduce a un aumento patológico de los niveles séricos de ácidos grasos libres que altera el metabolismo de la glucosa, favoreciendo a la acumulación hepática, muscular y adiposa de sustratos energéticos (grasas y glucosa), esto promueve una mayor oxidación mitocondrial y peroxisomal. Este proceso conduce a una importante generación de radicales libres y EO que produce lesión del ADN mitocondrial y finalmente oxidación de lípidos que implica efectos negativos de los ácidos grasos en las estructuras celulares. El daño celular conduce a una alta producción de citocinas proinflamatorias que generan más EROS en los tejidos y aumenta la tasa de peroxidación lipídica. En tercer lugar, el tejido adiposo es una fuente de adipocinas bioactivas (leptina, adiponectina, visfatina, resistina, apelina e inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1)), implicadas en la homeostasis de procesos fisiológicos y patológicos que involucran al EO. Éste último se asocia a una producción irregular de adipocinas. La leptina es una adipocina proinflamatoria, cuyos niveles aumentan en relación con la adiposidad y al almacenamiento de triglicéridos. La adiponectina, adipocina con acción anti-inflamatoria que inhibe la liberación de EROS. La deficiencia de adiponectina da como resultado una reducción de la síntesis del óxido nítrico (ON) y a la adhesión de leucocitos, lo que causa inflamación vascular crónica (Marseglia et al.,

2014). Los cambios hormonales en el embarazo inducen alteraciones en el metabolismo de los lípidos (la acumulación de grasa y la hiperlipidemia) y se acompañan del desequilibrio entre el estado prooxidante y antioxidante, lo que incrementa el EO y daño a biomoléculas en el segundo y tercer trimestre (Bukhari et al., 2011; Loy et al., 2013). Las mujeres embarazadas obesas tienen niveles reducidos de enzimas y vitaminas antioxidantes, así como un aumento de malondialdehído (MDA), nitritos y proteínas carboníladadas (N Malti et al., 2014). El estrés EO altera el ambiente materno que tiene efectos fisiológicos sobre el feto en desarrollo; aunque la macrosomía es más común en los recién nacidos de mujeres obesas y afecta al 20% de los nacimientos, la incidencia de RCIU en mujeres obesas aumenta 2-3 veces en comparación con la población general (Chandrasekaran and Neal-Perry, 2017; Perez et al., 2019). La obesidad en el embarazo aumenta el riesgo de diabetes gestacional y preeclampsia durante la mitad de la gestación tardía (Alcala et al., 2018).

2.2.2 Preeclampsia

La preeclampsia es una de las principales complicaciones en el embarazo que afecta la salud materna, fetal y neonatal. La etiopatogenia de la preeclampsia incluye a la disfunción endotelial generalizada que explica el deterioro de la función placentaria, la placentación anormal y una reducción de la perfusión placentaria. La invasión alterada del trofoblasto de las arterias espirales durante el proceso de placentación conduce a una falla en la transformación de las arterias del lecho placentario de vasos de alta resistencia a vasos de baja resistencia (Aouache et al., 2018; liu et al., 2020; Taysi et al., 2019). Esto da lugar a isquemia, daño por reperfusión y la generación de EO. La isquemia resultante y la perfusión intermitente, se asocia con el aumento de la actividad de la xantina oxidasa (XO) que provoca la síntesis de EROS en la placenta. La presencia de hipoxia conduce a EO debido a un desequilibrio entre el aumento de la formación de EROS y defectos en los mecanismos de defensa antioxidantes que causa daño a la placenta (Brosens et al., 2019; liu et al., 2020; Schoots et al., 2018; Sultana et al., 2017). Se reportan niveles elevados de marcadores de EO en sangre y placenta de mujeres que desarrollan preeclampsia y en cordón umbilical; así como una asociación entre un descenso del estado antioxidante materno (S. K. Bharadwaj et al., 2018; Oztas et al.,

2016; Rani and Chawla, 2018). La función alterada de la placenta puede provocar preeclampsia y restricción del crecimiento fetal secundaria a la hipoxia (Taravati and Tohidi, 2018).

2.3 Estrés oxidativo y Restricción del Crecimiento Intrauterino

La restricción del crecimiento intrauterino se caracteriza por un desarrollo y crecimiento deficiente del embrión y / o sus órganos durante la gestación (Sharma et al., 2016). Alrededor del 76% de las muertes intrauterinas están asociadas con RCIU , en la niñez se manifiesta como un retraso global del desarrollo; sin embargo, se considera como un factor de riesgo potencial a largo plazo de los supervivientes “origen fetal de la enfermedad del adulto” (Barker et al., 1993; El Ayoubi et al., 2016; Flenady et al., 2011; Sultana et al., 2017). El cambio epigenético que determina las enfermedades de por vida, la RCIU fetal y la macrosomía, se encuentran asociados con la disfunción mitocondrial y con el EO (Rashid et al., 2018; Sebert et al., 2011).

El resultado del crecimiento fetal en sus extremos puede ser causado por factores maternos o fetales. La etiología más comunmente descrita es la disfunción útero-placentaria, resultante del desarrollo de preeclampsia, hipertensión crónica, obesidad y diabetes (Mandó et al., 2013; Tanbe and Khalil, 2010). Estos estados patológicos parecen tener una patogénesis superpuesta con un aumento de marcadores inflamatorios que afectan la placenta e inducen EO durante el embarazo provocando alteraciones bioquímicas, deficiencias de nutrientes y efectos hipóxicos en el feto y en el recién nacido (Chen et al., 2015; Perez et al., 2019; Santacroce et al., 2016). El EO altera el transporte placentario de aminoácidos neutros y glucosa, lo que disminuye la captación de materiales críticos para el desarrollo fetal (Araújo et al., 2013; Perrone et al., 2018).

La preeclampsia de inicio temprano se asocia con RCIU, ambas tienen una causa común, la implantación placentaria anormal (Burton and Jauniaux, 2018; Mert et al., 2012) que provoca una insuficiencia placentaria en la etapa temprana de la gestación cuando el trofoblasto invade las arterias espirales del lecho placentario, provocando un

desarrollo incompleto de las arterias espirales que causan isquemia-reperfusión que genera EROS y contribuye al daño del tejido placentario. La hipoxia dentro del espacio intervilloso induce EO tanto para la madre como para el feto (Mandó et al., 2013; Myatt and Cui, 2004; Sultana et al., 2017).

El daño resultante por EO se produce predominantemente en los lípidos de la membrana, las proteínas y el ADN nuclear y mitocondrial. Los niveles plasmáticos y tisulares de malondialdehído (MDA), un producto final de la oxidación de ácidos grasos (indicadores de peroxidación lipídica y EO), la XO (enzima que genera EROS) y los niveles la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG, un derivado oxidado de la desoxiguanosina) son más altos en el plasma materno, el plasma del cordón umbilical y los tejidos placentarios de las pacientes con embarazo con RCIU (Biri et al., 2007; Kimura et al., 2013). Los recién nacidos con RCIU parecen tener deficiencias significativas en la defensa antioxidante. La actividad de las enzimas antioxidantes y los niveles de antioxidante disminuyen en la RCIU (Gadhok et al., 2017; Hracsko et al., 2008; Scripcariu et al., 2020). Se reporta mayor presencia de CuZnSOD y MnSOD, GPx y NADPH oxidasa en el plasma materno, la sangre del cordón umbilical y los tejidos placentarios de embarazos afectados por RCIU, mientras que la actividad de la CAT y los niveles del glutatión reducido (GSH) disminuyen (Biri et al., 2007; Saker et al., 2008; Schneider et al., 2015). En resumen podemos enumerar los mecanismos relacionados en el desarrollo de RCIU como:

- 1) Incremento del requerimiento del oxígeno en el embarazo, asociado a una elevada demanda metabólica lo que lleva a una mayor producción de EROS, oxidación de lipidos y EO.
- 2) La producción descontrolada de peróxidos lipídicos que contribuye a la generación de mayor EO.
- 3) Una mayor liberación de EROS a la curculación materna través del mecanismo Isquemia / hipoxia placentaria que contribuye al desarrollo preeclampsia y RCIU.
- 4) La limitada capacidad antioxidante hacia el final del segundo y tercer trimestre del embarazo para contrarrestar la lipoperoxidación y al EO (Ozsurekci and Aykac, 2016; Sharma et al., 2016).

2.4 Dislipidemia y lipotoxicidad asociada a estrés oxidativo en la enfermedad perinatal

Alteraciones metabólicas consideradas como variables maternas, incluida la resistencia a la insulina, un perfil lipídico elevado, el aumento de los mediadores inflamatorios y los factores de disfunción endotelial asociados difieren entre las mujeres con sobrepeso y las que no lo tienen. Estos factores influyen en la patogenia de la preeclampsia por aumentando la susceptibilidad de la vasculatura materna a factores derivados de la placenta (Jarvie et al., 2010). La obesidad se acompaña comúnmente de dislipidemia (Kabat et al., 2018), que provoca cambios en las adipocinas, la reducción de la adiponectina, un aumento del factor de necrosis tumoral α y los ácidos grasos libres (Abhari et al., 2014). Estudios han indicado que la dislipidemia es una de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia y que está directamente involucrada en su patogenia (Yan and Jiang, 2015). El aumento brusco de triglicéridos y colesterol alteran los niveles plasmáticos de apolipoproteínas que contribuyen como fuente de peroxidación lipídica y al aumento del EO conduciendo a la disfunción endotelial y a la preeclampsia (Bhat et al., 2019; Roberts et al., 2013). Estudios clínicos indican una relación positiva entre el IMC y la activación de las vías inflamatorias dentro de la placenta. Los fetos de madres con obesidad muestran una mayor producción de adipocitocinas proinflamatorias, como la leptina, así como una mayor resistencia a la insulina y EO (N Malti et al., 2014; Spradley et al., 2015)(**Figura 1**).

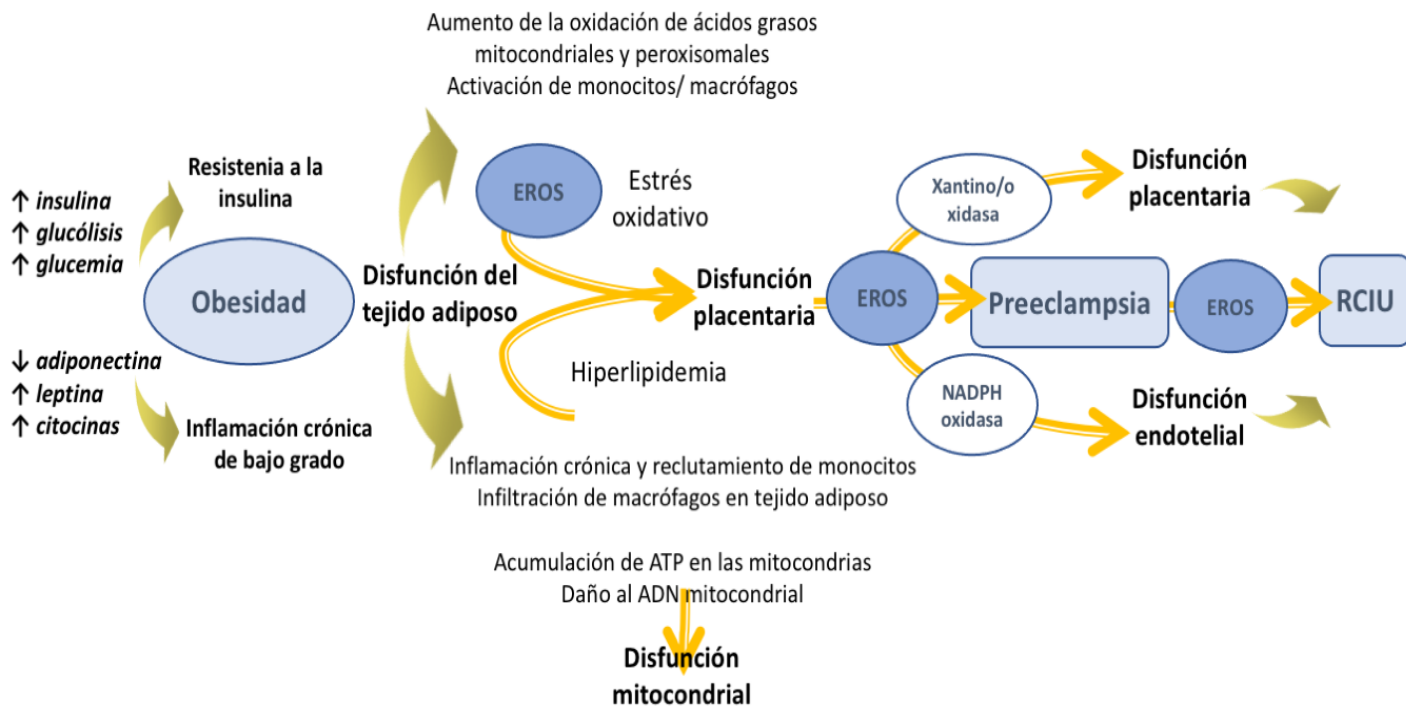


Figura 1. Dislipidemia y lipotoxicidad asociada a estrés oxidativo en la obesidad en el embarazo.

La patogenia de la obesidad es compleja, abarca procesos fuertemente interconectados: un estado de inflamación crónica de bajo grado, estrés del retículo endoplásmico, desregulación metabólica que incluye el desequilibrio en el metabolismo de los lípidos (hiperlipidemia) y de la glucosa (hiperglucemia), desregulación hormonal (hiperleptinemia y deficiencia de adiponectina), además de la resistencia a la insulina. Como punto de partida, dichos procesos condicionan a la disfunción orgánica materna, siendo el origen y desarrollo de EO. Los mecanismos descritos en la obesidad para generar ROS son la disfunción del tejido adiposo que deriva a una alteración en el metabolismo de los ácidos grasos, la disfunción mitocondrial, disfunción del tejido placentario y la disfunción endotelial tanto sistémica como placentaria. La obesidad en el embarazo es una condición en la que los procesos de lipotoxicidad, desregulación metabólica e inflamación crónica están involucrados en presencia de estrés oxidativo. El exceso de lípidos induce disfunción endotelial materna, disminuye la invasión del trofoblasto e influye en el metabolismo, el desarrollo y la función de la placenta. Los lípidos elevados afectan negativamente a las mitocondrias, lo que lleva a una mayor producción de EROS, EO y daño celular. Una fuente adicional de ROS se debe a la inflamación crónica y la desregulación de los factores derivados de los adipocitos. Los productos de lípidos oxidados pueden inducir lipotoxicidad y EO en el feto, vínculo entre la obesidad materna y los resultados adversos del embarazo relacionados con la placenta.

La obesidad se ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia. El riesgo de preeclampsia temprana y grave aumenta proporcionalmente con el aumento del IMC, y se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad perinatal (Jeyabalan, 2014; Marshall et al., 2014). Pocos estudios han analizado la asociación entre el IMC antes del embarazo y los perfiles lipídicos anormales en mujeres embarazadas (Farias et al., 2016; Scifres et al., 2014); mientras que un estudio de casos y controles demuestra que los niveles de triglicéridos séricos y colesterol total son más altos en pacientes con sobrepeso y preeclampsia severa (Sharam et al., 2012). Recientemente, se evaluó la presencia de dislipidemia e IMC antes del embarazo en pacientes con preeclampsia severa la cual se asoció con resultados maternos y perinatales (Jiang et al., 2020). La evaluación del perfil de lipoproteínas y ácidos grasos maternos y fetales en embarazos con RCIU concomitante con preeclampsia, reporta un decremento de los niveles de colesterol en la RCIU, mientras que los niveles de triglicéridos se elevan en preeclampsia; en tanto, en las madres y fetos con RCIU – preeclampsia, los triglicéridos se incrementan (Alvino et al., 2008; Contini et al., 2019). La fisiopatología de la preeclampsia implica EO y dislipidemia (Yan and Xu, 2012), por lo que la asociación entre obesidad y estrés oxidativo en pacientes con preeclampsia y el resultado perinatal merece un estudio adicional. En los últimos años, se ha reportado que el EO incrementa en el recién nacido y madres con preeclampsia. El aumento de los niveles de proteínas carboniladas y los niveles de 8-OhdG en las pacientes preclámpticas se correlacionan con la presencia de RCIU (S. Bharadwaj et al., 2018; Fujimaki et al., 2011).

La obesidad materna antes del embarazo aumenta el EO en el recién nacido, mientras que los niveles de MDA de los recién nacidos incrementan con el IMC materno (Gallardo et al., 2015a). En tanto, un estudio en la India se observa un aumento significativo en los niveles de colesterol total, triglicéridos, LDL e incremento de la actividad antioxidante en mujeres que desarrollan preeclampsia (Bhat et al., 2019).

3. JUSTIFICACIÓN

La obesidad antes del embarazo se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad para la madre y la descendencia. Se ha descrito que los embarazos con obesidad tienen un mayor riesgo de preeclampsia y diabetes mellitus gestacional (Alcala et al., 2018; Poston et al., 2016). En tanto que, la dislipidemia es una variables común en la obesidad y la preeclampsia (Jiang et al., 2020). La obesidad se caracteriza por una inflamación crónica de bajo estado, deterioro del metabolismo de lípidos y estrés oxidativo; mientras que la preeclampsia es un trastorno hipertensivo en el embarazo que se asocia a cambios fisiopatológicos con la presencia de altos niveles de estrés oxidativo y un estado inflamatorio generalizado (Alcala et al., 2018; Sánchez-Aranguren et al., 2014). Ambas entidades se consideran como un factor de riesgo para el desarrollo de resultados adversos durante la gestación (Ballesteros-Guzmán et al., 2019; de Souza Rugolo et al., 2011). El aumento en los mediadores de daño oxidativo en la madre y los bajos niveles de actividad enzimática antioxidante placentaria y en el recién nacido se asocian con un crecimiento fetal deteriorado y parto prematuro que determinan la morbi-mortalidad perinatal.

El análisis bioquímico de los marcadores de estrés oxidativo podría ser un una herramienta útil para predecir el riesgo de trastornos en el embarazo y en los recién nacidos. Existe escasa o nula información sobre la relación entre los marcadores de estrés oxidativo en mujeres obesas que desarrollan preeclampsia que se correlacionen con el hallazgo clínico y el resultado neonatal adverso. Debido a los diferentes escenarios que determinan el pronóstico de los recién nacidos con restricción en el crecimiento intrauterino a corto y largo plazo, en presencia de factores de riesgo que influyen en el crecimiento fetal, desencadenantes de la desnutrición en útero, tales como preeclampsia y la obesidad. Por lo que, se necesita un criterio más estricto en la evaluación y seguimiento obstétrico de cada caso en particular que permita ofrecer un tratamiento adecuado y oportuno previo a la aparición de complicaciones en el embarazo, lo que nos llevaría a proponer un manejo diferente, mediante una nueva visión del tratamiento antioxidante eficaz en el embarazo de riesgo, o en su defecto en el recién nacido prematuro inmediatamente después del nacimiento, que permita disminuir la morbimortalidad materna y neonatal.

4. Planteamiento del problema

¿Cuál es la relación entre el grado de estrés oxidativo en mujeres obesas con preeclampsia y su asociación con restricción del crecimiento intrauterino ?

5. HIPÓTESIS

Existe una correlación positiva entre el grado de estrés oxidativo y los niveles de lípidos en mujeres obesas con preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino.

6. OBJETIVO GENERAL

Evaluar los marcadores de estrés oxidativo y los niveles de lípidos en mujeres obesas con preeclampsia y su correlación con restricción del crecimiento intrauterino.

6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar los marcadores de daño oxidativo y actividad antioxidante de las mujeres obesas con preeclampsia.
2. Obtener los marcadores de daño oxidativo y actividad antioxidante en los recién nacidos con RCIU.
3. Determinar los niveles séricos de lípidos (colesterol y triglicéridos) de mujeres obesas con preeclampsia.
4. Correlacionar el daño oxidativo en mujeres con preeclampsia y RCIU en el recién nacido.
5. Correlacionar el daño oxidativo y los niveles de lípidos (colesterol y triglicéridos) en mujeres con obesas preeclampsia y recién nacidos con RCIU.

7. METODOLOGÍA

7.1 Población

Se realizó un estudio de casos y controles en el hospital de Gineco-Obstetricia No 221 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la ciudad de Toluca, Estado de México. Se reclutaron mujeres embarazadas con obesidad que desarrollaron preeclampsia y sus recién nacidos con restricción del crecimiento intrauterino en el periodo de Febrero de 2020 a Enero de 2022. El protocolo fue presentado al Comité de Ética de la Institucional para su aprobación.

7.2 Selección de participantes: criterios de inclusión

El estudio incluyeron mujeres embarazadas y sus recién nacidos con el diagnóstico de obesidad previo al embarazo y preeclampsia que ingresaron al área de admisión obstétrica del HGO No. 221 del IMSS. El diagnóstico de preeclampsia fue realizado por un Gineco-Obstetra calificado mediante los criterios del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019). La presión arterial (PA) se registró en posición supina del brazo izquierdo mediante un esfigmomanómetro digital automático, las mediciones de la PA se tomaron con 2 h de diferencia. El diagnóstico de obesidad se define como el IMC > 30 (WHO, 2017). En los recién nacidos, la evaluación de la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) se realizó al nacimiento por un Neonatólogo o Pediatra certificado, mediante la definición peso estimado bajo el percentil 10 para la edad gestacional (ACOG, 2013), utilizando tablas de crecimiento para prematuros de Fenton (Fenton and Kim, 2013). Se diseñó una hoja de recolección de datos donde se capturaron las variables antropométricas de las participantes (peso, talla e IMC), variables clínicas (PA) y las variables bioquímicas (perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos) y proteínas totales) y en los recién nacidos (peso, talla, semanas de gestación). Al ingreso de las pacientes se les comunicó sobre el estudio y se firmó un consentimiento informado por escrito.

7.3 Diseño del estudio

Las mujeres embarazadas y los recién nacidos se clasificó en grupos de acuerdo al diagrama de flujo (**figura 2**).

Los grupos analizados se definieron de acuerdo con los siguientes criterios:

- (1) $IMC \leq 25$ con preeclampsia + RCIU
- (2) $IMC \geq 30$ con preeclampsia + RCIU
- (3) $IMC \geq 30$ con preeclampsia sin RCIU
- (4) Grupo de control; embarazos no complicados emparejados con la edad gestacional (CTRL)

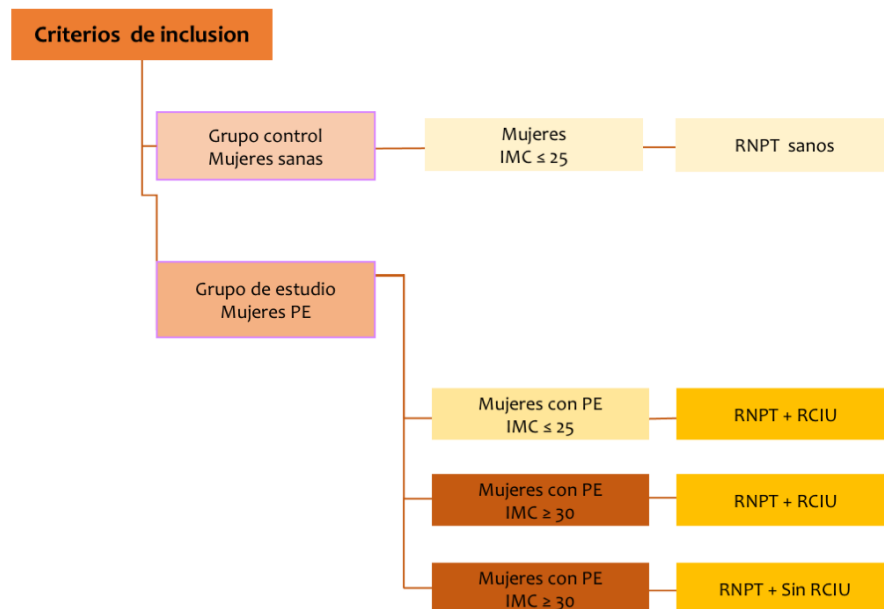


Figura 2. Flujograma de la población de estudio.

7.4 Criterios de exclusión

Antecedente materno de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, diabetes gestacional, tabaquismo, enfermedad crónica (hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, pulmonar o renal crónica) o autoinmune preexistente. Recién nacidos a término, con anomalías congénitas o con anomalías del cordón umbilical, presencia de meconio en el líquido amniótico y sufrimiento fetal.

7.5 Recolección y almacenamiento de las muestras

Las muestras de sangre se tomaron al momento del diagnóstico a su ingreso hospitalario, previo consentimiento informado. Se obtuvieron 6 mL de sangre (en tubos heparinizados y no heparinizados) por venopunción en condiciones asépticas y vacutainer estéril. Así mismo, se extrajeron 4 mL de muestra de sangre del cordón umbilical inmediatamente después del corte (en tubos heparinizados y no heparinizados). Las muestras de sangre se centrifugaron a 5000 rpm durante 10 minutos, el plasma y/o suero se separaron y se almacenaron a -80 °C hasta su análisis. Las placentas se recolectaron dentro de los 10 min posteriores al alumbramiento, se obtuvo muestra de 2 cm x 2 cm por incisión de tres regiones principales (región central, placenta media y región periférica) de la cara materna y fetal. Se depositaron en un recipiente termorrefrigerante a 4°C para su traslado y se almacenaron a -80 °C para su análisis posterior. Para el procesamiento de las muestras de placenta, se prepararon homogenizados al 10% con buffer fosfato 10mM a pH 7,4, se centrifugaron a 2 000 rpm por 5 minutos y se extrajeron 3 mL del sobrenadante para su análisis en el laboratorio de toxicología de la Facultad de Química de la UAEM.

7.6 Determinación de los biomarcadores del estado oxidante y antioxidante

Para el análisis bioquímico, las muestras permanecieron codificadas hasta que se completó el análisis. Los niveles enzimáticos y los marcadores de estrés oxidativo (lipoperóxidos, hidroperóxidos, proteína carbonilo) se midieron en sangre materna, sangre de cordón umbilical y en tejido placentario, utilizando un lector de microplacas Epoch All-In-One (BioTek Instruments, Winooski, VT, EE. UU.), Software Gen5 versión 2.09. Las muestras se analizaron por triplicado con fines estadísticos.

7.6.1 Determinación del contenido de hidroperóxidos

La determinación se realizó siguiendo el método de (Jiang et al., 1992). Los resultados se extrapolaron en una curva estándar y se expresaron en nM de HPC (hidroperóxido de cumeno)/mg de proteína.

7.6.2 Determinación del grado de lipoperoxidación

El grado de lipoperoxidación se realizó siguiendo el método de (Buege and Aust, 1978). Los resultados se expresaron en mM de Malondialdehído (MDA)/mg de proteína, usando el coeficiente de extinción molar (CEM) de 1.56×10^5 M/cm.

7.6.3 Determinación de proteínas carboniladas

La determinación se realizó siguiendo la metodología de (Levine et al., 1994), modificado por (Parvez and Raisuddin, 2005) y (Burcham, 2007). Los resultados se expresaron en μ M de carbonilos reactivos (C=O)/mg de proteína, utilizando el CEM de 21 000 M/cm.

7.6.4 Determinación de la actividad de la superóxido dismutasa

Se determinó desarrollando el método de (Misra and Fridovich, 1972). La actividad enzimática se realizó usando el CEM de SOD (21 M/m). Los resultados se expresaron como UI/mg proteína.

7.6.5 Determinación de la actividad de la catalasa

Se realizó siguiendo el método de (Radi et al., 1991). Los resultados se obtuvieron sustituyendo el valor de la absorbancia obtenida para cada uno de los tiempos en la fórmula: concentración de CAT = $[(A_0 - A_{60}) / \text{CEM}]$, donde el CEM del H_2O_2 es 0.043 mM/cm, y se expresaron como μ M H_2O_2 /mg proteína.

7.6.6 Determinación de glutatión peroxidasa

Se determinó mediante el método de (Gunzler and Flohe-Clairborne, 1985), modificado por (Stephensen, 2000). Posteriormente se identificó la absorbancia a 340 nm, a los 0 y 60 s. Los resultados se obtuvieron usando la siguiente ecuación: concentración de GPx = $[(A_0 - A_{60}) / \text{CEM}]$, donde el CEM del NADPH es 6.2 mM/cm. Los resultados se expresaron como mM NADPH/mg proteína.

7.6.7 Determinación de la concentración de proteínas

Se obtuvo mediante el método de (Bradford, 1976). Se determinó mediante una absorbancia a 595 nm. Los resultados se extrapolaron en una curva estándar hecha con albúmina.

7.7 Análisis del perfil lipídico

El plasma para análisis de ácidos grasos se separó mediante centrifugación a 5000 rpm durante 10 min a 4 ° C y se congeló a - 80 ° C hasta el análisis. Se midieron el colesterol total (CT), los triglicéridos (Tg) utilizando una plataforma automatizada. Las cantidades de los ácidos grasos se expresaron en mg / dL. El operador no conocía el estado de las muestras.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La descripción de los datos se presentó como medias \pm DE para describir la distribución de datos categóricos. La normalidad de las distribuciones se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. Para la comparación de los grupos se utilizó la prueba t bivariada independiente para valores con distribución normal. Se utilizaron la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney y la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para determinar las diferencias entre las variables que no presentaban una distribución normal. Se realizaron comparaciones múltiples entre grupos mediante análisis de varianza unidireccional y se compararon las diferencias significativas de cada grupo mediante la prueba de Fisher LSD. El análisis de correlación de Pearson se realizó para determinar la relación entre las variables en los sujetos del estudio. Las diferencias fueron consideradas significativas a una $p < 0.05$. Los datos se analizaron mediante el software estadístico SPSS v10 (SPSS, Chicago IL, EE. UU.).

9. RESULTADOS

9.1 Características y parámetros bioquímicos

En la **tabla 1** se observan las características clínicas y bioquímicas de la población de estudio. La edad media de las mujeres con obesidad que desarrollaron preeclampsia fue menor con respecto al grupo control y al resto de los grupos con una media de 25 ± 5.02 años ($p < 0.05$). El IMC promedio en el grupo de estudio fue 33.7 ± 2.41 . En los recién nacidos de las mujeres de estudio que presentaron RCIU, el peso promedio fue de 1300 ± 247.41 gramos y una edad gestacional de 33.34 ± 2.41 semanas de gestación.

La presión arterial sistólica y diastólica en el grupo de estudio fueron mayores 161.46 ± 12.56 y 111.66 ± 11.90 mmHg respectivamente ($p < 0.05$) en comparación con el grupo control, el grupo que presentó RCIU y obesidad pero sin desarrollar preeclampsia y el grupo de obesidad con preeclampsia sin desarrollar RCIU. En tanto, los niveles de colesterol total del grupo de mujeres obesas con preeclampsia afectadas con RCIU fueron mayores al compararlos con el grupo control ($p < 0.05$). Mientras que, los niveles de triglicéridos de este grupo de estudio fueron mayores con respecto al grupo control y al resto de los grupos ($p < 0.05$).

Tabla 1. Características y parámetros bioquímicos

	Control n=26	PE+RCIU+IMC \geq 30 n=15	PE+RCIU+IMC \leq 25 n=12	PE+SIN RCIU+IMC \geq 30 n=21	RCIU+IMC \geq 30 n=9
Características antropométricas					
Edad materna (años)	27.33 \pm 7.29	25 \pm 5.02* ^{ab}	32.41 \pm 5.28	33.71 \pm 5.68	27 \pm 8.6
IMC (kg/m ²)	24.5 \pm 1.73	33.70 \pm 2.41* ^a	25.3 \pm 1.43	32.57 \pm 2.37	32.05 \pm 1.31
Edad gestacional (semanas)	32.25 \pm 2.29	33.34 \pm 2.41	33.12 \pm 0.56	32.6 \pm 3.26	31.5 \pm 1.7
Peso al nacimiento (gramos)	1941.66 \pm 647.67	1300 \pm 247.41* ^b	1480 \pm 406.99	2018.57 \pm 645.69	1400 \pm 292.97
Presión sanguínea					
Presión arterial sistólica (mmHg)	110.83 \pm 6.68	161.46 \pm 12.56* ^{bc}	157.91 \pm 11.37	151.66 \pm 7.47	118.11 \pm 11.77
Presión arterial diastólica (mmHg)	67.25 \pm 7.12	111.66 \pm 11.90* ^{bc}	105.83 \pm 6.33	102.85 \pm 6.62	68 \pm 7.51

Resultados bioquímicos

Colesterol (mg/dL)	206.25 ± 24.84	262.6 ± 53.12*	255 ± 34.22	243.31 ± 51.95	225.33 ± 28.48
Triglicéridos (mg/dL)	250.41 ± 41.22	473.2 ± 89.21* ^{abc}	390.83 ± 66.37	343.23 ± 83.81	324.77 ± 32.99

Los datos se presentan como media ± DE. Valor *p*-ANOVA Fisher LSD. Intervalo de confianza del 95%. Significativo **p* < 0.05. *a*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+RCIU+IMC<25, *b*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+SIN RCIU+IMC≥30, *c*: diferencia significativa con respecto al grupo RCIU+IMC≥30. PE: preeclampsia, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, IMC: índice de masa corporal.

9.2 Marcadores del estrés oxidativo

Las (figuras 3-8) muestran los niveles de marcadores de daño oxidativo y la actividad antioxidante en los diferentes grupos. La oxidación de proteínas (proteínas carboniladas) disminuyó significativamente en el tejido placentario en el grupo de estudio (*p* < 0.05), y en general en los grupos de las mujeres que presentaron obesidad independientemente de desarrollar o no preeclampsia y RCIU. Mientras que, los niveles de las proteínas carboniladas en sangre de cordón umbilical y sangre materna fueron significativamente mayores en el grupo de estudio con respecto al grupo control y al resto de los grupos (*p* < 0.05).

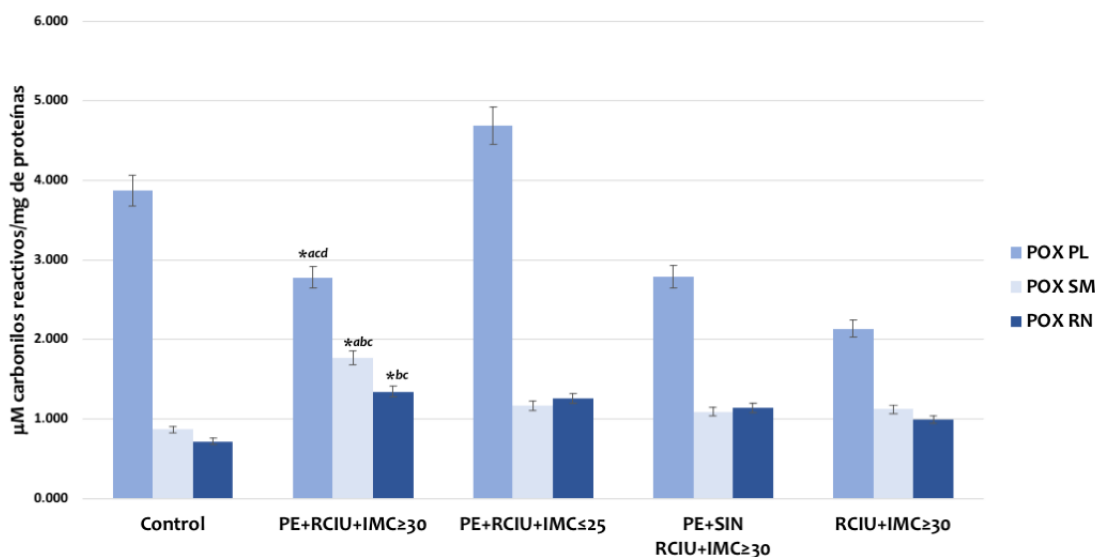


Figura 3. Biomarcadores de estrés oxidativo - Proteínas carboniladas en los grupos de estudio. Valor *p*-ANOVA Fisher LSD. Intervalo de confianza del 95%. Significativo **p* < 0.05.

a: diferencia significativa con respecto al grupo PE+RCIU+IMC<25, *b*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+SIN RCIU+IMC≥30, *c*: diferencia significativa con respecto al grupo RCIU+IMC≥30. POX PL: proteínas carboniladas en placenta, POX SM: proteínas carboniladas en sangre materna, POX RN: proteínas carboniladas en sangre de cordón umbilical, PE: preeclampsia, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, IMC: índice de masa corporal.

El producto de la peroxidación lipídica – MDA y los niveles de hidroperóxidos en el tejido placentario, sangre materna y sangre de cordón umbilical de las mujeres obesas con preeclampsia afectadas con RCIU fueron significativamente mayores al compararlos con las mujeres y sus recién nacidos sanos ($p < 0.05$). En tanto, los niveles de MDA en sangre materna y sangre de cordón umbilical incrementaron de manera significativa ($p < 0.05$) en las mujeres con preeclampsia obesas y sus recién nacidos que desarrollaron RCIU con respecto a las mujeres y sus recién nacidos afectados con RCIU, independientemente de presentar o no preeclampsia u obesidad.

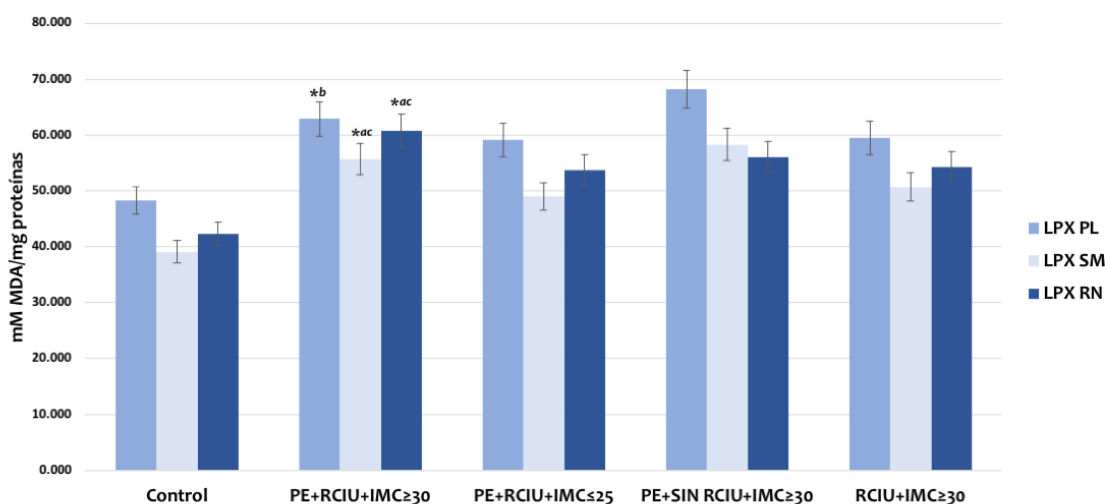


Figura 4. Biomarcadores de estrés oxidativo - Lipoperóxidos en los grupos de estudio. Valor p -ANOVA Fisher LSD. Intervalo de confianza del 95%. Significativo $*p < 0.05$. Significativo $*p < 0.05$. *a*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+RCIU+IMC<25, *b*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+SIN RCIU+IMC≥30, *c*: diferencia significativa con respecto al grupo RCIU+IMC≥30. LPX PL: lipoperóxidos en placenta, LPX SM: lipoperóxidos en sangre materna, LPX RN: lipoperóxidos en sangre de cordón umbilical, PE: preeclampsia, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, IMC: índice de masa corporal.

La concentración de hidroperóxidos en sangre materna y sangre de cordón umbilical incrementó en el grupo de estudio en comparación con los grupos con preeclampsia en ausencia o presencia de RCIU u obesidad.

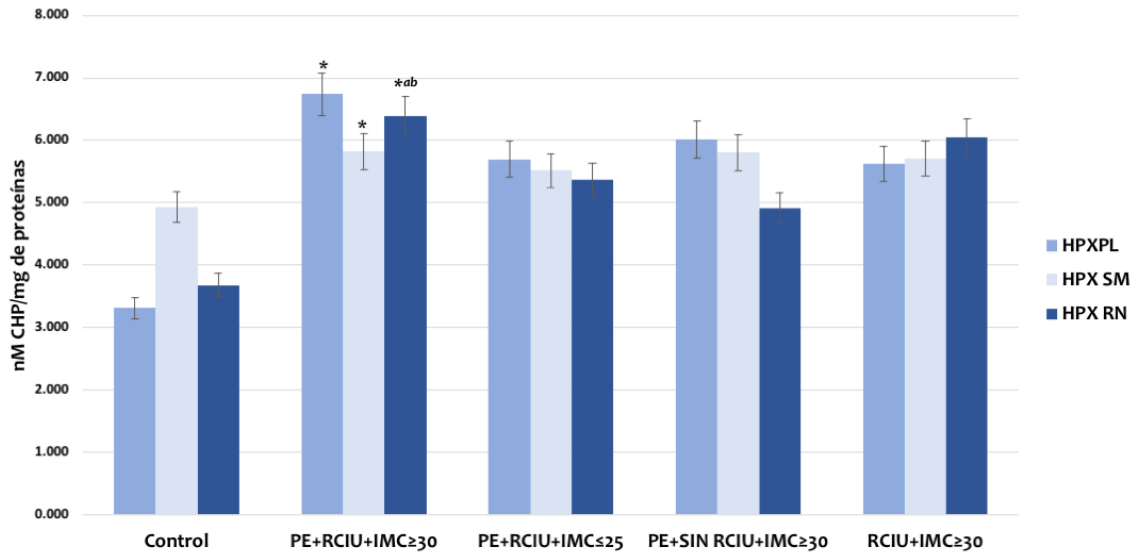


Figura 5. Biomarcadores de estrés oxidativo - Hidroperóxidos en los grupos de estudio. Valor *p*-ANOVA Fisher LSD. Intervalo de confianza del 95%. Significativo **p* < 0.05. Significativo **p* < 0.05. *a*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+RCIU+IMC<25, *b*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+SIN RCIU+IMC \geq 30, *c*: diferencia significativa con respecto al grupo RCIU+IMC \geq 30. HPX PL: hidroperóxidos en placenta, HPX SM: hidroperóxidos en sangre materna, HPX RN: hidroperóxidos en sangre de cordón umbilical, PE: preeclampsia, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, IMC: índice de masa corporal.

La actividad de la catalasa disminuyó significativamente (*p* < 0.05) en el tejido placentario, en sangre materna y de cordón umbilical en las mujeres con obesidad que desarrollaron preeclampsia y RCIU con respecto a las mujeres y sus recién nacidos sanos. En sangre materna, la actividad de la CAT en el grupo de estudio fue significativamente menor (*p* < 0.05) en comparación con el grupo de mujeres con obesidad y preeclampsia sin RCIU.

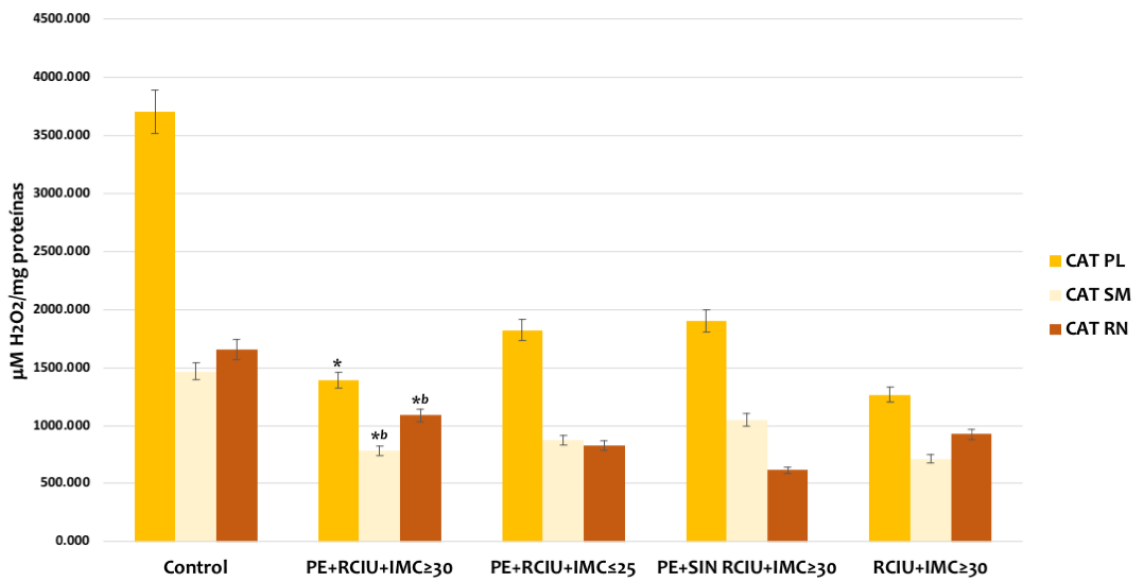


Figura 6. Actividad enzimática antioxidante - Catalasa en los grupos de estudio.

Valor *p*-ANOVA Fisher LSD. Intervalo de confianza del 95%. Significativo **p* < 0.05. Significativo **p* < 0.05. *a*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+RCIU+IMC<25, *b*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+SIN RCIU+IMC≥30, *c*: diferencia significativa con respecto al grupo RCIU+IMC≥30. CAT PL: catalasa en placenta, CAT SM: Catalasa en sangre materna, CAT RN: catalasa en sangre de cordón umbilical, PE: preeclampsia, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, IMC: índice de masa corporal.

La actividad de la SOD incrementó significativamente (*p* < 0.05) en sangre de cordón umbilical y sangre materna en el grupo de estudio cuando se compararon con el grupo control. En tanto, la actividad en la sangre materna en el grupo de estudio fue mayor con respecto al resto de los grupos. Mientras que, la actividad de la SOD disminuyó significativamente en la placenta de las mujeres con obesidad y preeclampsia afectadas con RCIU en comparación al resto de los grupos.

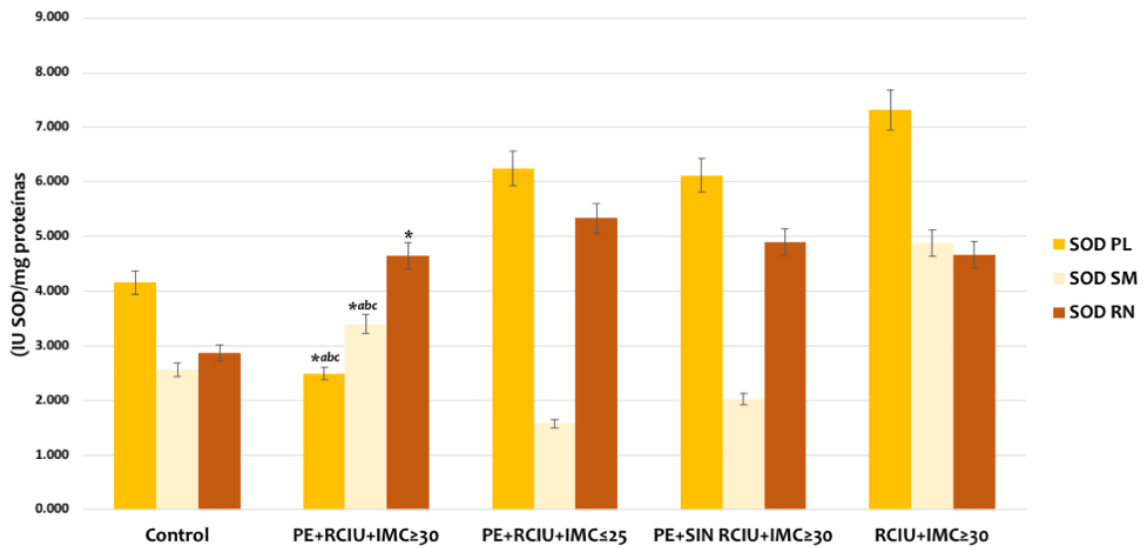


Figura 7. Actividad enzimática antioxidante - Superóxido dismutasa en los grupos de estudio. Valor *p*-ANOVA Fisher LSD. Intervalo de confianza del 95%. Significativo $*p < 0.05$. Significativo $*p < 0.05$. *a*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+RCIU+IMC<25, *b*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+SIN RCIU+IMC≥30, *c*: diferencia significativa con respecto al grupo RCIU+IMC≥30. SOD PL: superóxido dismutasa en placenta, SOD SM: superóxido dismutasa en sangre materna, SOD RN: superóxido dismutasa en sangre de cordón umbilical, PE: preeclampsia, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, IMC: índice de masa corporal.

Finalmente, en el grupo de estudio a nivel del tejido placentario, la actividad de la GPx disminuyó significativamente ($p < 0.05$). En contraparte, la actividad aumentó significativamente ($p < 0.05$) en sangre materna y en sangres de cordón umbilical de los recién nacidos con RCIU de mujeres con preeclampsia y obesidad.

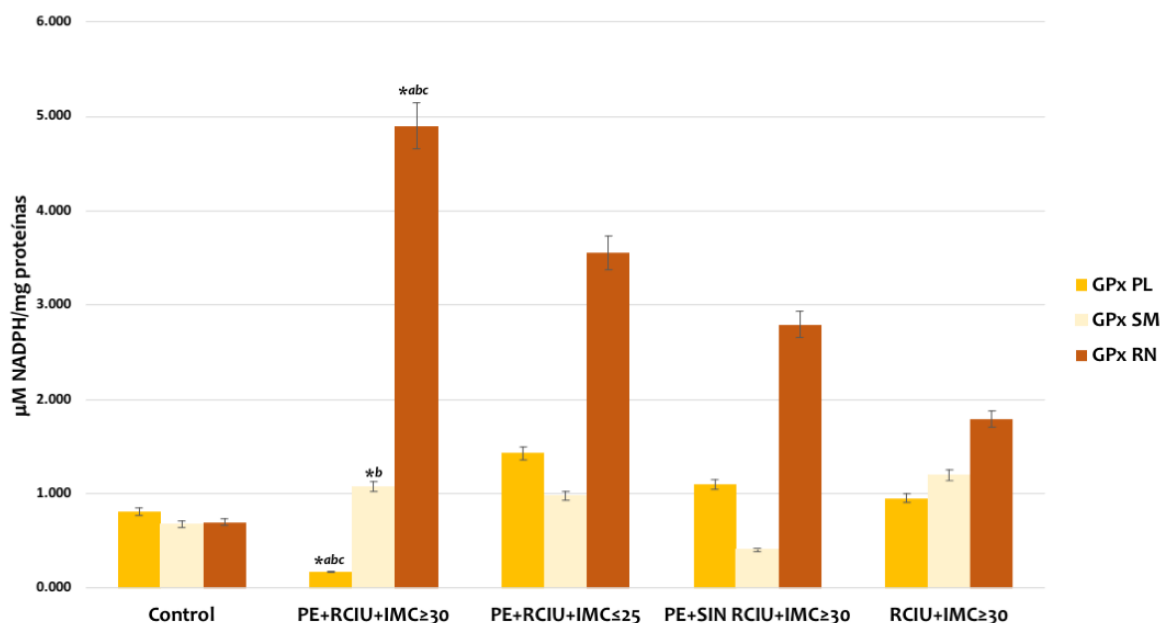


Figura 8. Actividad enzimática antioxidante - Glutación peroxidasa en los grupos de estudio. Valor *p*-ANOVA Fisher LSD. Intervalo de confianza del 95%. Significativo **p* < 0.05. *a*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+RCIU+IMC<25, *b*: diferencia significativa con respecto al grupo PE+SIN RCIU+IMC≥30, *c*: diferencia significativa con respecto al grupo RCIU+IMC≥30. GPx PL: glutación peroxidasa en placenta, GPx SM: glutación peroxidasa en sangre materna, GPx RN: glutación peroxidasa en sangre de cordón umbilical, PE: preeclampsia, RCIU: restricción del crecimiento intrauterino, IMC: índice de masa corporal.

9.3 Correlación de biomarcadores de estrés oxidativo y perfil de lípidos

Para determinar la relación entre los marcadores de daño oxidativo, la actividad enzimática antioxidante y el perfil de lípidos en las mujeres con obesidad que desarrollaron preeclampsia y RCIU, se efectuó el análisis de correlación de Pearson (**figura 9**). Se obtuvo una fuerte asociación positiva significativa entre los niveles de presión arterial sistémica diastólica y sistólica y los niveles de triglicéridos ($r = 0.57, 0.59; p < 0.05$) y ($r = 0.59; p < 0.05$). Una fuerte asociación positiva se identificó entre el IMC y los niveles de Tg ($r = 0.41; p < 0.05$). Entre la presión arterial sistémica sistólica y diastólica y los niveles de proteínas carboniladas ($r = 0.52, 0.54, 0.51; p < 0.05$), y los niveles de lipoperóxidos en sangre materna ($r = 0.71, 0.60, 0.59; p < 0.05$), la actividad enzimática de la GPx ($r = 0.43, 0.58, 0.58; p < 0.05$), los niveles de las proteínas carboniladas ($r = 0.33, 0.54, 0.58; p < 0.05$), y niveles de lipoperóxidos en sangre de

cordón umbilical ($r = 0.56, 0.49, 0.54; p < 0.05$). Mientras que, se observó una asociación positiva entre los niveles de Tg y los niveles de proteínas oxidadas en sangre materna ($r = 0.61; p < 0.05$), y de cordón umbilical ($r = 0.39; p < 0.05$), y los niveles lipoperóxidos ($r = 0.46; p < 0.05$), hidroperóxidos ($r = 0.48; p < 0.05$) y la actividad de la GPX ($r = 0.50; p < 0.05$) en sangre de cordón umbilical de los recién nacidos con RCIU. Así mismo, se mostró una fuerte correlación positiva entre la actividad de la GPX en sangre de cordón umbilical y la oxidación de proteínas en sangre materna ($r = 0.69; p < 0.05$); y una asociación positiva entre los niveles de lipoperóxidos en sangre materna y de cordón umbilical ($r = 0.61; p < 0.05$).

Identificamos una fuerte correlación inversa entre el IMC y los niveles de las proteínas carboniladas en el tejido placentario ($r = - 0.73; p < 0.05$). La actividad de la SOD mostró una correlación negativa con los niveles de oxidación de proteínas en placenta ($r = - 0.57; p < 0.05$). Con respecto a la actividad de la CAT en sangre materna, se observó una asociación inversa entre los niveles de proteínas carboniladas ($r = - 0.50; p < 0.05$) y los niveles de lipoperóxidos en sangre materna ($r = - 0.47; p < 0.05$) e hidroperóxidos ($r = - 0.58; p < 0.05$) y lipoperóxidos ($r = - 0.52; p < 0.05$) en sangre de cordón umbilical de recién nacidos con RCIU. La lipoperoxidación tuvo una correlación negativa ante la actividad de CAT en sangre materna ($r = - 0.47; p < 0.05$) y de cordón umbilical ($r = - 0.59; p < 0.05$).

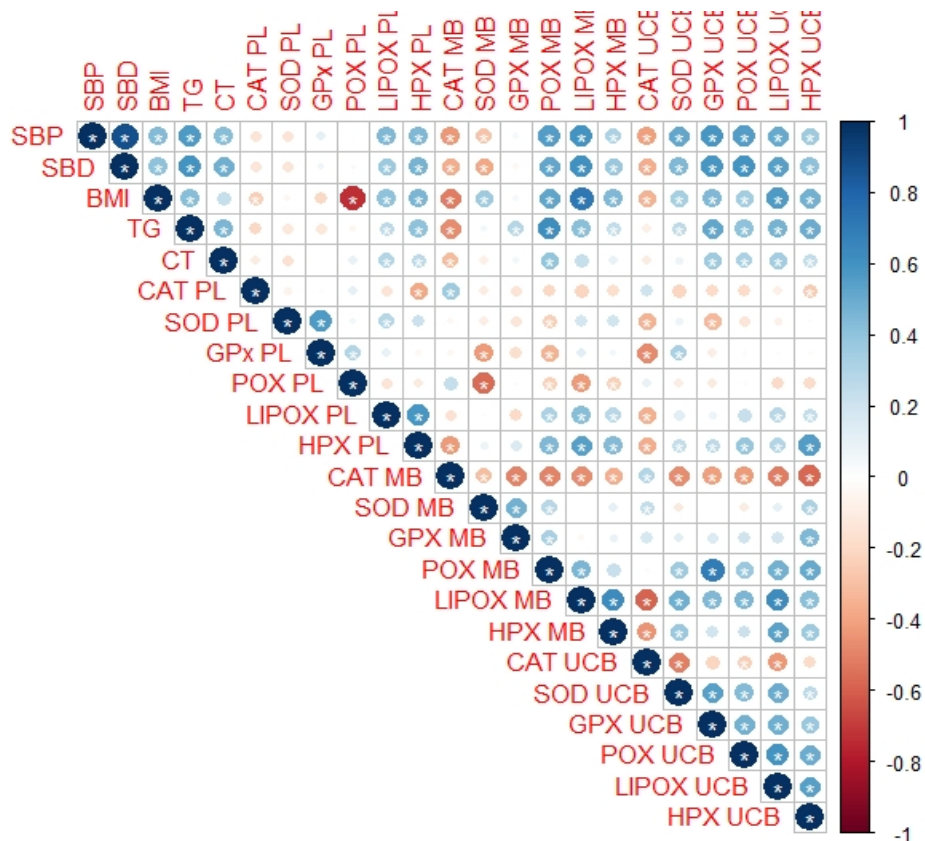


Figura 9. Matriz de correlación de los biomarcadores de estrés oxidativo y perfil de lípidos en mujeres obesas con preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Análisis de correlación de Pearson. Significativo $p < 0.05$. Los círculos de colores azul o rojo, mientras más intensidad de color poseen mayor es la correlación. El tamaño de los círculos está asociado al valor absoluto de correlación entre variables. SBP: presión arterial sistólica, SBD: presión arterial diastólica, BMI: índice de masa corporal, TG: triglicéridos, CT: colesterol total, CAT PL: catalasa placenta, CAT MB: catalasa sangre materna, CAT UCB: catalasa sangre cordón umbilical, SOD PL: superóxido dismutasa placenta, SOD MB: superóxido dismutasa sangre materna, SOD UCB: superóxido dismutasa sangre cordón umbilical, GPx PL: glutatión peroxidasa placenta, GPX MB glutatión peroxidasa sangre materna, GPX UCB: glutatión peroxidasa sangre cordón umbilical, POX PL: proteínas carboniladas placenta, POX MB: proteínas carboniladas sangre materna, POX UCB: proteínas carboniladas sangre cordón umbilical, LIPOX PL: lipoperóxidos placenta, LIPOX MB: lipoperóxidos sangre materna, LIPOX UCB: lipoperóxidos sangre cordón umbilical, HPX PL: hidroperóxidos placenta: HPX MB: hidroperóxidos sangre materna, HPX UCB: hidroperóxidos sangre cordón umbilical.

10.DISCUSIÓN

La obesidad es un problema de salud pública en el mundo, tanto en los países en desarrollo como en los vías de desarrollo. Es un enfermedad sindrómica en la que se identifica la inflamación crónica de bajo grado y la modificación en el metabolismo de lípidos, desencadenantes de estrés oxidativo. El embarazo obeso se asocia a cambios hormonales y metabólicos exacerbados, predominantemente la oxidación de lípidos que origina daño a biomoléculas, que provoca la disfunción endotelial y mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo y en la descendencia (Jarvie et al., 2010; Myatt and Maloyan, 2016).

Nuestro estudio tuvo a bien estudiar como resultado adverso en la descendencia la RCIU relacionado a preeclampsia y mujeres con obesidad previo y durante el embarazo. Un estudio reciente en USA describe que no hay probabilidad de esta complicación en mujeres obesas con preeclampsia (Asemota et al., 2020). Sin embargo, dicho estudio se llevo a cabo en mujeres que presentaron obesidad al realizar el diagnóstico de preeclampsia. Mientras que, se ha observado que, el IMC > 30 previo al embarazo se asocia con peores resultados neonatales y al riesgo de preeclampsia (Dolin and Kominiarek, 2018; Mbah et al., 2010; Most et al., 2018).

10.1 *Perfil de lípidos*

El incremento de los lípidos plasmáticos durante el embarazo, asociado con una disfunción de la lipoproteína lipasa estimulan la peroxidación de los lípidos placentarios, y a nivel del trofoblasto generan estrés oxidativo que causa disfunción endotelial, mecanismo de aparición de la preeclapsia (Cortés-Vásquez et al., 2018). El incremento en los niveles de Tg durante el primero y segundo trimestre está asociado con hipertensión el embarazo y con la severidad de la preeclampsia (Nabih I El Khouly et al., 2016; Niromanesh et al., 2012; Vrijkotte et al., 2012). Mientras que, en el último trimestre del embarazo la elevación de los niveles séricos de Tg, se asocia a un mayor riesgo de preeclampsia (Jin et al., 2016; Siddiqui, 2014). En nuestro estudio encontramos que los niveles de lípidos, tanto colesterol total como triglicéridos incrementaron en las mujeres embarazadas con obesidad que desarrollaron

preeclampsia y RCIU. Con respecto a los niveles de triglicéridos, éstos incrementaron en los grupos de mujeres con obesidad independientemente de presentar preeclampsia o no, y en el grupo de mujeres con preeclampsia afectadas con RCIU sin obesidad. Con respecto al metabolismo del colesterol, (Chen et al., 2020; Kulkarni et al., 2013) hallaron niveles bajos de CT que se han asociado con un mayor riesgo de peso bajo al nacimiento, algo similar que cuando se elevan dichos niveles. Mientras que, (Nabih I. El Khouly et al., 2016) observaron que los niveles de colesterol total CT se relacionan con el desarrollo de preeclampsia y la elevación de Tg y CT, se relaciona con la gravedad de preeclampsia. En Australia, (Alahakoon et al., 2020) reportaron que los niveles de Tg incrementaron, en tanto que los niveles de CT disminuyeron en las mujeres con preeclampsia y en los recién nacidos con RCIU de las mujeres preeclámpticas. Un estudio más encontró que las concentraciones plasmáticas de CT materno aumentaron en las mujeres con preeclampsia y RCIU (Pecks et al., 2012). Malti et al., encontraron un aumento significativo en los niveles de triglicéridos maternos en el grupo de mujeres embarazadas obesas sanas. En contraste, los niveles de colesterol no mostraron diferencias significativas. Se ha establecido una correlación positiva entre la elevación de los triglicéridos maternos, en placenta y fetales en mujeres obesas sanas (N. Malti et al., 2014), demostrando en nuestro estudio el impacto que tiene la interacción de la unidad materno-placentaria-fetal en el resultado metabólico hacia la descendencia, derivado de la alteración inicial en el entorno materno. La evidencia acumulada indica que los niveles desequilibrados de lípidos derivado del metabolismo materno a lo largo embarazo, afecta el crecimiento fetal y el peso al nacimiento. Esta alteración en las etapas tempranas del embarazo puede relacionarse con una mayor alteración (Jin et al., 2016; Okala et al., 2020).

10.2 *Marcadores del estrés oxidativo*

La placenta es el órgano fundamental durante la gestación para mantener las funciones reguladoras en un ambiente intrauterino idóneo para el desarrollo del feto en crecimiento. En un ambiente adverso, en presencia de obesidad, contribuye a la sobreproducción de estrés oxidativo y nitrativo que conduce a cambios en la función y estructura de la placenta (Desoye, 2018; Wu et al., 2016b). La obesidad previo al embarazo contribuye al desarrollo del estrés oxidativo placentario desde primer trimestre del embarazo (Alanis and Steadman, 2012). El EO está involucrado en la fisiopatología de las complicaciones asociadas al embarazo como en la preeclampsia (Rani and Chawla, 2018).

10.2.1 *Agentes prooxidantes*

Lipoperóxidos e hidroperóxidos

En las madres obesas sanas, las alteraciones del estado oxidante estuvieron marcadas por un aumento significativo en las concentraciones de malondialdehído (MDA) en plasma, placenta y en sus recién nacidos en un estudio descrito por (Gallardo et al., 2015b; N. Malti et al., 2014; Negro et al., 2017). Mientras que, la peroxidación lipídica es un factor importante en la patogenia de la preeclampsia (Taravati and Tohidi, 2018). Se ha observado un mayor nivel de MDA en las mujeres con preeclampsia en el primer y segundo trimestre (D'Souza et al., 2016). Se reportan niveles elevados de MDA e hidroperóxidos en la sangre del cordón umbilical en los recién nacidos de mujeres con preeclampsia y, en consecuencia, un resultado neonatal temprano adverso (S. K. Bharadwaj et al., 2018; Negi et al., 2012). Cuando se presenta RCIU en el embarazo, (Ashina et al., 2021) informaron que en los recién nacidos prematuros incrementaron los niveles de los marcadores de estrés oxidativo al nacer. En una población de mujeres preeclámpicas, en los recién nacidos con RCIU hay mayor nivel de estrés oxidativo sin modificación de la capacidad antioxidante en (Watanabe et al., 2013). En tanto, los niveles de MDA aumentaron en el plasma del cordón umbilical y los tejidos placentarios de las pacientes con embarazo con RCIU (Biri et al., 2007; Kimura et al., 2013). De acuerdo a lo observado en nuestro estudio, los niveles de peroxidación lipídica e hidroperóxidos

incrementaron de manera significativa en las mujeres con preeclampsia obesas y sus recién nacidos que desarrollaron RCIU en placenta, sangre materna y sangre de cordón umbilical con respecto al grupo control. Sin embargo, los niveles de MDA en sangre materna y sangre de cordón umbilical incrementaron de manera significativa en el grupo de estudio en comparación a las mujeres y sus recién nacidos afectadas con RCIU independientemente de presentar o no preeclampsia u obesidad, lo que implica un mayor grado de lipoperoxidación cuando las mujeres se ven afectadas por la obesidad y que además desarrollan tanto una complicación materna y como fetal.

Proteínas carboniladas

La producción excesiva del radical superóxido y ON resulta en la formación de peroxinitrito, que lleva a un estrés nitrativo. El peroxinitrito es un potente prooxidante capaz de iniciar la peroxidación lipídica y la formación de nitrotirosina (Myatt and Cui, 2004). Los productos de oxidación de lípidos conducen a la oxidación de diferentes residuos de aminoácidos de las proteínas. La medición de la formación de grupos carbonilo es el indicador más común y sensible de oxidación de proteínas (Chiarello et al., 2020; Phaniendra et al., 2015). Algunos investigadores han establecido que, el aumento de los niveles de proteínas carboniladas y los niveles de 8-OHdG en las pacientes preclámpicas se correlacionan con la presencia de RCIU (S. Bharadwaj et al., 2018; Fujimaki et al., 2011). Identificamos que la oxidación de proteínas (proteínas carboniladas) en sangre de cordón umbilical y sangre materna fueron significativamente mayores en el grupo de estudio con respecto al grupo control y al resto de los grupos. Cabe señalar que, de acuerdo con (N. Malti et al., 2014), se encontraron resultados similares en sangre materna y de cordón umbilical de mujeres obesas sanas, al igual que (S. K. Bharadwaj et al., 2018; Negi et al., 2012) en mujeres con preeclampsia. Mientras que, los niveles de proteínas carboniladas disminuyeron significativamente en el tejido placentario en el grupo de estudio, y en general en los grupos de las mujeres que presentaron obesidad independientemente de desarrollar o no preeclampsia y RCIU. Lo contrario reportado por (N. Malti et al., 2014), donde encontraron niveles aumentados de proteínas carboniladas en la placenta de mujeres sanas obesas con alta actividad antioxidante. Sin embargo, de acuerdo con (Myatt and

Maloyan, 2016; Roberts et al., 2009; Santos-Rosendo et al., 2020), donde reportan un incremento en los residuos de nitrotirosina y una disminución en la formación de carbonilo proteico sin modificación o disminución en la actividad de las enzimas antioxidantes en las placentas de mujeres obesas sanas.

Este estudio demuestra que con el aumento del IMC materno, incrementa el estrés nitrativo placentario. En contraparte, no parece haber un incremento de los efectos oxidativos. Tal parece que la formación de peroxinitrito puede consumir especies reactivas de oxígeno y reducir el estrés oxidativo, un mecanismo protector para preservar la función placentaria en el embarazo. (Koeck et al., 2005) proporcionaron evidencia de una rápida y selectiva desnitración/nitración de la proteína tirosina regulada por oxígeno en las mitocondrias. Las proteínas nitradas se eliminan las mitocondrias durante la hipoxia/anoxia y se regeneran durante la reoxigenación. Esta nitración/desnitración en las mitocondrias afecta la energía celular y el equilibrio redox y, por lo tanto, la viabilidad de las células y los tejidos.

10.2.2 Enzimas antioxidantes

En nuestro estudio observamos que la actividad de la SOD y la GPx incrementaron en sangre de cordón umbilical y sangre materna en las mujeres obesas con preeclampsia afectadas con RCIU. Mientras que, su actividad disminuyó significativamente en la placenta, al igual que la actividad de la CAT. Así mismo, en el grupo de estudio a nivel de sangre materna y de cordón umbilical, la actividad de la CAT disminuyó y ante la presencia de RCIU con y sin preeclampsia, obesidad con o sin RCIU o preeclampsia con o sin RCIU. Similar a la que reportaron (Roberts et al., 2009), no encontraron incremento de la actividad de la SOD y GPx en las placentas con el aumento del IMC. Un estudio dirigido por (Santos-Rosendo et al., 2020), encontraron una reducción de la actividad de la SOD y CAT en placentas de embarazadas obesas. En un estudio previo encontramos una tendencia similar de disminución en la actividad de las enzimas antioxidantes CAT, SOD y GPx en la placenta de mujeres con preeclampsia (Juan-Reyes et al., 2023). Al igual a lo reportado por (Atamer et al., 2005), niveles séricos y placentarios elevados de MDA en mujeres con preeclampsia con una actividad reducida

de la GPx en placenta. En tanto a nivel sérico, la actividad de la SOD se reporta elevada en mujeres con obesidad de acuerdo a lo observado por (Hernández-Trejo et al., 2017) De acuerdo a lo descrito en la literatura, es de suma importancia la fase placentaria como tejido depurador con la finalidad de mantener la homeostasis en el embarazo. Tal es el mecanismo, que observamos un decremento de la actividad enzimática antioxidante en el tejido placentario y un incremento de las mismas en la fase materna y fetal, a excepción de la CAT. Por lo tanto, las enzimas antioxidantes pueden consumirse o inactivarse en condiciones de alta oxidación (Negi et al., 2012). Esto sugiere que la disminución de la actividad refleja un deterioro de la acción antioxidante de las enzimas y por lo tanto, se traduce en un aumento de estrés oxidativo.

Se ha encontrado una mayor concentración de SOD y GPx en plasma materno, placenta y cordón umbilical de los embarazos complicados con RCIU, mientras que la actividad de la CAT y los niveles del GSH disminuyen (Biri et al., 2007; Saker et al., 2008; Schneider et al., 2015). Lo contrario a lo descrito por (Gadhok et al., 2017; Hracsko et al., 2008; Scripcariu et al., 2020), en los recién nacidos con RCIU la actividad de las enzimas antioxidantes y los niveles de la capacidad antioxidante total disminuyen. Además se reporta que, cuando la RCIU se presenta derivada de la preeclampsia, se encuentra un incremento del estado oxidativo y actividad antioxidante (Mert et al., 2012). En tanto que, (Turpin et al., 2015) observaron que con la presencia de restricción de crecimiento intrauterino en las mujeres con preeclampsia se redujeron los niveles de la capacidad antioxidante total y se obtuvo una correlación inversa.

Con respecto a lo reportado por (N. Malti et al., 2014), los niveles de agentes prooxidantes se reportan elevados en sangre materna, placenta y en los recién nacidos de mujeres obesas sanas. Las concentraciones del glutatión reducido y la actividad de la SOD disminuyeron en sangre. En tanto que, en los recién nacidos la actividad de la CAT y SOD fueron significativamente altas al igual que en la placenta. Mientras que, se observó una elevación significativa en los niveles de 8-OHdG, proteínas carbonilas en sangre de cordón umbilical de embarazos con preeclampsia junto con niveles reducidos de CAT y el estado antioxidante total de sus recién nacidos (Negi et al., 2014). Con respecto a las mujeres que desarrollan preeclampsia, algunas publicaciones informaron

la presencia de mayor actividad de SOD (Nikolic et al., 2016; Roy et al., 2015), mientras que otras informan un decremento de la actividad tanto en sangre materna como en sangre de cordón umbilical (Negi et al., 2012; Norishadkam et al., 2017; Pimentel et al., 2013; Taravati and Tohidi, 2018). De acuerdo con la actividad de la CAT, se ha reportado una actividad baja en la sangre del cordón umbilical y sangre mujeres con preeclampsia (Chiarello et al., 2020; Negi et al., 2014). Se describe un aumento de la actividad de la GPx en mujeres con preeclampsia (Taravati and Tohidi, 2018) y en sangre de cordón umbilical sus recién nacidos (Juan-Reyes et al., 2023). Por otro lado, a nivel de fase sanguínea materna y fetal, el incremento de la actividad enzimática antioxidante podría ser un mecanismo compensatorio que trata de limitar el estrés oxidativo ante la necesidad de más depuradores.

10.3 Correlación de biomarcadores de estrés oxidativo y perfil de lípidos

Para determinar la relación entre los marcadores de daño oxidativo, la actividad enzimática antioxidante y el perfil de lípidos en las mujeres con obesidad que desarrollaron preeclampsia y RCIU, se realizó mediante el análisis de correlación de Pearson.

Se identificó una correlación positiva entre el IMC y los niveles de Tg. La elevación de éstos últimos se relacionó a un incremento tanto en la presión arterial sistólica y diastólica característicos de las preeclampsia. En tanto esta presión arterial elevada se correlacionó con elevación de la oxidación de proteínas y de lípidos a nivel de la fase materna y fetal, en ésta última fase se identificó la elevación de la GPx como sistema antioxidante predominante ante daño oxidativo en el recién nacido. Con lo que respecta al perfil de lípidos, cuando se elevaron los niveles de Tg en el grupo de estudio, se relacionó con una oxidación elevada de proteínas en la fase materna y fetal, en tanto también se identificó un incremento en la lipooxidación, niveles elevados de hidroperóxidos e incremento de la actividad de la GPx de los recién nacidos con RCIU. Hubo una fuerte correlación entre los niveles de lipoperoxidación tanto en sangre materna como en la fetal. Mientras que, ante la presencia de IMC los los niveles de las proteínas carboniladas en el tejido placentario disminuyeron. Finalmente, con respecto

a la actividad de la CAT se observó un incremento de los niveles de proteínas carboniladas y lipoperóxidos en sangre materna ante una actividad reducida de esta enzima antioxidante. Mientras que, (Cortés-Vásquez et al., 2018; Manna et al., 2015) observaron un incremento de los niveles de Tg asociado con un aumento de la presión sanguínea, lo que incrementa de 3 a 7 veces el riesgo de preeclampsia cuando estos niveles incrementan aún más antes de la semana 20 de gestación .

De acuerdo a lo encontrado en nuestro estudio, podemos hacer referencia a que, los cambios maternos y placentarios presentes en la obesidad se relacionan directamente con los cambios fetales en cuanto al grado de lipoperoxidación. El estrés oxidativo eleva la peroxidación lipídica proporcionalmente al grado de adiposidad y a la baja de la defensa antioxidante (N. Malti et al., 2014). Si bien la obesidad se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de preeclampsia (Kundu et al., 2019), y la alteración del perfil de lípidos, en concreto elevación de los Tg para el incremento de la tensión arterial, condición característica de la preeclampsia. Entonces podemos considerar a la hiperlipidemia derivada de la obesidad como parte del proceso subyacente de la preeclampsia. Y en consecuencia, los recién nacidos de mujeres con preeclampsia de tener mayor probabilidad de desarrollar complicaciones fetales o placentarias, como restricción del crecimiento intrauterino. Por lo tanto, los recién nacidos de madres obesas con preeclampsia que desarrollan RCIU poseen mayor susceptibilidad al daño oxidativo de lípidos, proteínas ante un incremento en la actividad enzimática como mecanismo compensatorio para contrarrestar el efecto del aumento del estrés oxidativo a nivel sérico tanto en la fase materna como fetal (Nikolic et al., 2016; Roy et al., 2015; Taravati and Tohidi, 2018). No obstante, se encuentra un efecto protector a nivel placentario, que limita la oxidación de proteínas (Koeck et al., 2005; Myatt and Maloyan, 2016; Roberts et al., 2009; Santos-Rosendo et al., 2020) ante un decremento de la actividad enzimática antioxidante en dicho tejido , a consecuencia de un aumento de daño oxidativo derivado de la peroxidación lipídica.

11. CONCLUSIONES

La interacción materno-placental en un ambiente obesogénico, es un fuerte predictor de cambios ante un desequilibrio del estado oxidante-antioxidante en el feto. El estrés oxidativo presente en la obesidad materna se asocia con un efecto negativo sobre el crecimiento fetal y el desarrollo de resultados adversos como la preeclampsia. La dislipidemia derivada de la obesidad previo y durante el embarazo se relaciona con el incremento de la presión arterial, condición característica de la preeclampsia y a una lipoperoxidación elevada en sangre materna y de cordón umbilical en los recién nacidos que desarrollan restricción del crecimiento intrauterino. Además, se identifica una disminución de los niveles de la oxidación de las proteínas en la mujer embarazada obesa, lo que sugiere un mecanismo protector del tejido placentario ante el daño oxidativo. Se recomienda tomar medidas apropiadas en la prevención antes y durante el periodo perinatal para minimizar el efecto del estrés oxidativo durante el embarazo y en los recién nacidos.

12. REFERENCIAS

- Abhari, F.R., Ghanbari Andarieh, M., Farokhfar, A., Ahmady, S., 2014. Estimating Rate of Insulin Resistance in Patients with Preeclampsia Using HOMA-IR Index and Comparison with Nonpreeclampsia Pregnant Women. *Biomed Res. Int.* 2014, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/140851>
- ACOG, 2015. Obesity in Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 126, e112–e126. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001211>
- ACOG, 2013. Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol.* 121, 1122–1133. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9>
- Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B.J., Shaman, A., Gupta, S., 2012. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 10, 49. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-49>
- Alahakoon, T.I., Medbury, H.J., Williams, H., Lee, V.W., 2020. Lipid profiling in maternal and fetal circulations in preeclampsia and fetal growth restriction-a prospective

- case control observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* 20, 61.
<https://doi.org/10.1186/s12884-020-2753-1>
- Alanis, M.C., Steadman, E.M., 2012. Maternal Obesity and Placental Oxidative Stress in the First Trimester. *J. Obes. Weight Loss Ther.* 2. <https://doi.org/10.4172/2165-7904.1000143>
- Alcala, M., Gutierrez-Vega, S., Castro, E., Guzman-Gutiérrez, E., Ramos-Álvarez, M.P., Viana, M., 2018. Antioxidants and Oxidative Stress: Focus in Obese Pregnancies. *Front. Physiol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01569>
- Alvino, G., Cozzi, V., Radaelli, T., Ortega, H., Herrera, E., Cetin, I., 2008. Maternal and Fetal Fatty Acid Profile in Normal and Intrauterine Growth Restriction Pregnancies With and Without Preeclampsia. *Pediatr. Res.* 64, 615–620.
<https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31818702a2>
- Aouache, R., Biquard, L., Vaiman, D., Miralles, F., 2018. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 1–29.
<https://doi.org/10.3390/ijms19051496>
- Araújo, J.R., Correia-Branco, A., Pereira, A.C., Pinho, M.J., Keating, E., Martel, F., 2013. Oxidative stress decreases uptake of neutral amino acids in a human placental cell line (BeWo cells). *Reprod. Toxicol.* 40, 76–81.
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.06.073>
- Asemota, O., Bryson, L., Fogel, J., 2020. Neonatal outcomes in obese pregnant women who develop preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 21, 191–196.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.05.016>
- Ashina, M., Kido, T., Kyono, Y., Yoshida, A., Suga, S., Nakasone, R., Abe, S., Tanimura, K., Nozu, K., Fujioka, K., 2021. Correlation between Severity of Fetal Growth Restriction and Oxidative Stress in Severe Small-for-Gestational-Age Infants. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 18, 10726.
<https://doi.org/10.3390/ijerph182010726>
- Atamer, Y., Koçyigit, Y., Yokus, B., Atamer, A., Erden, A.C., 2005. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur.*

J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 119, 60–66.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.06.033>

Ballesteros-Guzmán, A.K., Carrasco-Legleu, C.E., Levario-Carrillo, M., Chávez-Corral, D.V., Sánchez-Ramírez, B., Mariñelarena-Carrillo, E.O., Guerrero-Salgado, F., Reza-López, S.A., 2019. Prepregnancy Obesity, Maternal Dietary Intake, and Oxidative Stress Biomarkers in the Fetomaternal Unit. *Biomed Res. Int.* 2019, 1–8.

<https://doi.org/10.1155/2019/5070453>

Barker, D.J.P., Hales, C.N., Fall, C.H.D., Osmond, C., Phipps, K., Clark, P.M.S., 1993. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36, 62–67.

<https://doi.org/10.1007/BF00399095>

Barquera, S., Campos, I., Rivera, J.A., 2013. Mexico attempts to tackle obesity: the process, results, push backs and future challenges. *Obes. Rev.* 14, 69–78.

<https://doi.org/10.1111/obr.12096>

Battaglia, F.C., Lubchenco, L.O., 1967. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J. Pediatr.* 71, 159–163.

[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(67\)80066-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(67)80066-0)

Bharadwaj, S., Bhat, V.B., Vickneswaran, V., Adhisivam, B., Zachariah, B., Habeebullah, S., 2018. Oxidative stress in preeclamptic mother – newborn dyads and its correlation with early neonatal outcome – a case control study. *J. Matern. Neonatal Med.* 31, 1548–1553.

<https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1319933>

Bharadwaj, S.K., Vishnu Bhat, B., Vickneswaran, V., Adhisivam, B., Bobby, Z., Habeebullah, S., 2018. Oxidative Stress, Antioxidant Status and Neurodevelopmental Outcome in Neonates Born to Pre-eclamptic Mothers. *Indian J. Pediatr.* 85, 351–357. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2560-5>

Bhat, P. V., Vinod, V., Priyanka, A.N., Kamath, A., 2019. Maternal serum lipid levels, oxidative stress and antioxidant activity in pre-eclampsia patients from Southwest India. *Pregnancy Hypertens.* 15, 130–133.

<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.12.010>

- Biri, A., Bozkurt, N., Turp, A., Kavutcu, M., Himmetoglu, Ö., Durak, İ., 2007. Role of Oxidative Stress in Intrauterine Growth Restriction. *Gynecol. Obstet. Invest.* 64, 187–192. <https://doi.org/10.1159/000106488>
- Bossung, V., Fortmann, M.I., Fusch, C., Rausch, T., Herting, E., Swoboda, I., Rody, A., Härtel, C., Göpel, W., Humberg, A., 2020. Neonatal Outcome After Preeclampsia and HELLP Syndrome: A Population-Based Cohort Study in Germany. *Front. Pediatr.* 8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.579293>
- Bradford, M., 1976. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. *Anal. Biochem.* 72, 248–254. <https://doi.org/10.1006/abio.1976.9999>
- Brosens, I., Brosens, J.J., Muter, J., Puttemans, P., Benagiano, G., 2019. Preeclampsia: the role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 221, 219–226. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.239>
- Buege, J.A., Aust, S.D., 1978. [30] Microsomal lipid peroxidation. pp. 302–310. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(78)52032-6)
- Bukhari, S.A., Rajoka, M.I., Ibrahim, Z., Jalal, F., Rana, S.M., Nagra, S.A., 2011. Oxidative stress elevated DNA damage and homocysteine level in normal pregnant women in a segment of Pakistani population. *Mol. Biol. Rep.* 38, 2703–2710. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0413-7>
- Buonocore, G., Perrone, S., Tataranno, M.L., 2017. Oxidative Stress in the Newborn. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017, 1–2. <https://doi.org/10.1155/2017/1094247>
- Burcham, P.C., 2007. Modified protein carbonyl assay detects oxidised membrane proteins: A new tool for assessing drug- and chemically-induced oxidative cell injury. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 56, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2006.02.015>
- Burton, G.J., Hempstock, J., Jauniaux, E., 2003. Oxygen, early embryonic metabolism and free radical-mediated embryopathies. *Reprod. Biomed. Online* 6, 84–96. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)62060-3](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)62060-3)

- Burton, G.J., Jauniaux, E., 2018. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 218, S745–S761.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>
- Burton, G.J., Jauniaux, E., 2011. Oxidative stress. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 25, 287–299. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>
- Cervantes Ramírez, D.L., Haro Acosta, M.E., Ayala Figueroa, R.I., Haro Estrada, I., Fausto Pérez, J.A., 2019. Prevalencia de obesidad y ganancia de peso en mujeres embarazadas. *Atención Fam.* 26, 43.
<https://doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2019.2.68824>
- Chandrasekaran, S., Neal-Perry, G., 2017. Long-term consequences of obesity on female fertility and the health of the offspring. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 29, 180–187. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000364>
- Chen, F., Wang, T., Feng, C., Lin, G., Zhu, Y., Wu, G., Johnson, G., Wang, J., 2015. Proteome Differences in Placenta and Endometrium between Normal and Intrauterine Growth Restricted Pig Fetuses. *PLoS One* 10, e0142396.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142396>
- Chen, Q., Chen, H., Xi, F., Sagnelli, M., Zhao, B., Chen, Y., Yang, M., Xu, D., Jiang, Y., Chen, G., Luo, Q., 2020. Association between maternal blood lipids levels during pregnancy and risk of small-for-gestational-age infants. *Sci. Rep.* 10, 19865.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-76845-1>
- Chiarello, D.I., Abad, C., Rojas, D., Toledo, F., Vázquez, C.M., Mate, A., Sobrevia, L., Marín, R., 2020. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* 1866, 165354.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.12.005>
- Contini, C., Winkler, B.S., Maass, N., Alkatout, I., Winkler, K., Pecks, U., 2019. Concomitant intrauterine growth restriction alters the lipoprotein profile in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 15, 154–160.
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.12.006>
- Cortés-Vásquez, J., Noreña, I., Mockus, I., 2018. Hypertriglyceridemia and adverse

- outcomes during pregnancy. *Rev. la Fac. Med.* 66, 247–253.
<https://doi.org/10.15446/revfacmed.v66n2.60791>
- Cristancho, A.G., Lazar, M.A., 2011. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 12, 722–734.
<https://doi.org/10.1038/nrm3198>
- D'Souza, V., Rani, A., Patil, V., Pisal, H., Randhir, K., Mehendale, S., Wagh, G., Gupte, S., Joshi, S., 2016. Increased oxidative stress from early pregnancy in women who develop preeclampsia. *Clin. Exp. Hypertens.* 38, 225–232.
<https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1081226>
- de Souza Rugolo, L.M.S., Bentlin, M.R., Trindade, C.E.P., 2011. Preeclampsia: Effect on the Fetus and Newborn. *Neoreviews* 12, e198–e206.
<https://doi.org/10.1542/neo.12-4-e198>
- Desoye, G., 2018. The Human Placenta in Diabetes and Obesity: Friend or Foe? The 2017 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care* 41, 1362–1369.
<https://doi.org/10.2337/dci17-0045>
- Dolin, C.D., Kominiarek, M.A., 2018. Pregnancy in Women with Obesity. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 45, 217–232.
<https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.005>
- El Ayoubi, M., Patkai, J., Bordarier, C., Desfrere, L., Moriette, G., Jarreau, P.-H., Zeitlin, J., 2016. Impact of fetal growth restriction on neurodevelopmental outcome at 2 years for extremely preterm infants: a single institution study. *Dev. Med. Child Neurol.* 58, 1249–1256. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13218>
- El Khouly, Nabih I, Sanad, Z.F., Saleh, S.A., Shabana, A.A., Elhalaby, A.F., Badr, E.E., 2016. Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: A prospective cohort study. *Hypertens. pregnancy* 35, 73–81.
<https://doi.org/10.3109/10641955.2015.1115060>
- El Khouly, Nabih I, Sanad, Z.F., Saleh, S.A., Shabana, A.A., Elhalaby, A.F., Badr, E.E., 2016. Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: A prospective cohort study. *Hypertens. Pregnancy*

- 35, 73–81. <https://doi.org/10.3109/10641955.2015.1115060>
- Farias, D., Franco-Sena, A., Vilela, A., Lepsch, J., Mendes, R., Kac, G., 2016. Lipid changes throughout pregnancy according to pre-pregnancy BMI: results from a prospective cohort. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 123, 570–578. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13293>
- Fenton, T.R., Kim, J.H., 2013. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 13, 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59>
- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., Durante-Montiel, I., Sánchez-Rivera, G., Valadez-Vega, C., Morales-González, J.A., 2011. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int. J. Mol. Sci.* 12, 3117–3132. <https://doi.org/10.3390/ijms12053117>
- Flenady, V., Koopmans, L., Middleton, P., Frøen, J.F., Smith, G.C., Gibbons, K., Coory, M., Gordon, A., Ellwood, D., McIntyre, H.D., Fretts, R., Ezzati, M., 2011. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 377, 1331–1340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62233-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62233-7)
- Fujimaki, A., Watanabe, K., Mori, T., Kimura, C., Shinohara, K., Wakatsuki, A., 2011. Placental oxidative DNA damage and its repair in preeclamptic women with fetal growth restriction. *Placenta* 32, 367–372. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.02.004>
- Gadhok, A., Sharma, T., Sinha, M., Khunteta, R., Vardey, S., Sahni, P., Sankhla, M., 2017. Natural Antioxidant Vitamins Status in Pregnancies Complicated with Intrauterine Growth Restriction. *Clin. Lab.* 63. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.161120>
- Gallardo, J.M., Gómez-López, J., Medina-Bravo, P., Juárez-Sánchez, F., Contreras-Ramos, A., Galicia-Esquivel, M., Sánchez-Urbina, R., Klünder-Klünder, M., 2015a. Maternal obesity increases oxidative stress in the newborn. *Obesity* 23, 1650–1654. <https://doi.org/10.1002/oby.21159>

- Gallardo, J.M., Gómez-López, J., Medina-Bravo, P., Juárez-Sánchez, F., Contreras-Ramos, A., Galicia-Esquivel, M., Sánchez-Urbina, R., Klünder-Klünder, M., 2015b. Maternal obesity increases oxidative stress in the newborn. *Obesity* 23, 1650–1654. <https://doi.org/10.1002/oby.21159>
- Gunzler, W., Flohe-Clairborne, A., 1985. Glutathione peroxidase, in: *Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*. GreenWald, Boca Raton FL: CRC Press, pp. 285–290.
- Hernández-Trejo, M., Montoya-Estrada, A., Torres-Ramos, Y., Espejel-Núñez, A., Guzmán-Grenfell, A., Morales-Hernández, R., Tolentino-Dolores, M., Laresgoiti-Servitje, E., 2017. Oxidative stress biomarkers and their relationship with cytokine concentrations in overweight/obese pregnant women and their neonates. *BMC Immunol.* 18, 3. <https://doi.org/10.1186/s12865-016-0184-6>
- Hracsko, Z., Orvos, H., Novak, Z., Pal, A., Varga, I.S., 2008. Evaluation of oxidative stress markers in neonates with intra-uterine growth retardation. *Redox Rep.* 13, 11–16. <https://doi.org/10.1179/135100008X259097>
- Jarvie, E., Hauguel-de-Mouzon, S., Nelson, S.M., Sattar, N., Catalano, P.M., Freeman, D.J., 2010. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin. Sci.* 119, 123–129. <https://doi.org/10.1042/CS20090640>
- Jauniaux, E., Gulbis, B., Burton, G.J., 2003. The Human First Trimester Gestational Sac Limits Rather than Facilitates Oxygen Transfer to the Foetus—A Review. *Placenta* 24, S86–S93. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0932>
- Jauniaux, E., Watson, A.L., Hempstock, J., Bao, Y., Skepper, J.N., Burton, G.J., 2000. Onset of Maternal Arterial Blood Flow and Placental Oxidative Stress A Possible Factor in Human Early Pregnancy Failure. *Am. J. Pathol.* 157, 2111–2122. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64849-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64849-3)
- Jeyabalan, A., 2014. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr Rev* 71, 1–14. <https://doi.org/10.1111/nure.12055>
- Jiang, L., Lin, J., Yan, J., Lin, X., Han, Q., Zhang, H., 2020. Prepregnancy body mass

- indexes are associated with perinatal outcomes in females with preeclampsia. *Exp. Ther. Med.* <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8677>
- Jiang, Z.-Y., Hunt, J. V., Wolff, S.P., 1992. Ferrous ion oxidation in the presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxide in low density lipoprotein. *Anal. Biochem.* 202, 384–389. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(92\)90122-N](https://doi.org/10.1016/0003-2697(92)90122-N)
- Jin, W.-Y., Lin, S.-L., Hou, R.-L., Chen, X.-Y., Han, T., Jin, Y., Tang, L., Zhu, Z.-W., Zhao, Z.-Y., 2016. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Childbirth* 16, 60. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-0852-9>
- Juan-Reyes, S.S., Gómez-Oliván, L.M., Juan-Reyes, N.S., Islas-Flores, H., Dublán-García, O., Orozco-Hernández, J.M., Pérez-Álvarez, I., Mejía-García, A., 2023. Women with preeclampsia exposed to air pollution during pregnancy: Relationship between oxidative stress and neonatal disease - Pilot study. *Sci. Total Environ.* 871, 161858. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161858>
- Kabat, G.C., Kim, M.Y., Chlebowski, R.T., Vitolins, M.Z., Wassertheil-Smoller, S., Rohan, T.E., 2018. Serum lipids and risk of obesity-related cancers in postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 29, 13–24. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0991-y>
- Kesavan, K., Devaskar, S.U., 2019. Intrauterine Growth Restriction. *Pediatr. Clin. North Am.* 66, 403–423. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.009>
- Kimura, C., Watanabe, K., Iwasaki, A., Mori, T., Matsushita, H., Shinohara, K., Wakatsuki, A., 2013. The severity of hypoxic changes and oxidative DNA damage in the placenta of early-onset preeclamptic women and fetal growth restriction. *J. Matern. Neonatal Med.* 26, 491–496. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.733766>
- Koeck, T., Stuehr, D.J., Aulak, K.S., 2005. Mitochondria and regulated tyrosine nitration. *Biochem. Soc. Trans.* 33, 1399–1403. <https://doi.org/10.1042/BST20051399>
- Kulkarni, S.R., Kumaran, K., Rao, S.R., Chougule, S.D., Deokar, T.M., Bhalerao, A.J., Solat, V.A., Bhat, D.S., Fall, C.H.D., Yajnik, C.S., 2013. Maternal Lipids Are as Important as

Glucose for Fetal Growth. *Diabetes Care* 36, 2706–2713.

<https://doi.org/10.2337/dc12-2445>

Kundu, S., Kaukemueller, L., von Kaisenberg, C., Hillemanns, P., Soergel, P., Kuehnle, E., Staboulidou, I., 2019. Influence of Maternal BMI and Maternal Weight Gain during Pregnancy on Maternal and Perinatal Outcome - A Retrospective Data Analysis of Pregnancies during 2004 and 2014. *Int. J. Women's Heal. Wellness* 5.

<https://doi.org/10.23937/2474-1353/1510095>

Levine, R.L., Williams, J.A., Stadtman, E.P., Shacter, E., 1994. [37] Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. pp. 346–357.

[https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(94\)33040-9](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(94)33040-9)

liu, linli, Zheng, B., Jiang, Z., Wu, S., Jin, Q., Lin, P., Lin, Z., 2020. Elevated cord blood oxidative stress biomarkers negatively affect neonatal outcomes of mothers with severe preeclampsia: A case-control study 1–19.

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-23080/v1>

Loy, S.-L., KNS, S., JM, H.J., 2013. Increase in maternal adiposity and poor lipid profile is associated with oxidative stress markers during pregnancy. *Prev. Med. (Baltim)*.

57, S41–S44. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.11.021>

Malti, N., Merzouk, H., Merzouk, S.A., Loukidi, B., Karaouzene, N., Malti, A., Narce, M., 2014. Oxidative stress and maternal obesity : Feto-placental unit interaction.

Placenta 35, 411–416. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.03.010>

Malti, N., Merzouk, H., Merzouk, S.A., Loukidi, B., Karaouzene, N., Malti, A., Narce, M., 2014. Oxidative stress and maternal obesity: Feto-placental unit interaction.

Placenta 35, 411–416. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.03.010>

Mandó, C., Palma, C. De, Stampalija, T., Anelli, G.M., Figus, M., Novielli, C., Parisi, F., Clementi, E., Ferrazzi, E., Cetin, I., 2013. Placental mitochondrial content and function in intrauterine growth restriction and preeclampsia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 404–413. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00426.2013>

Manna, F.N., Khanam, N.N., Chowdhury, K.A., Das, S.N., Kabir, M.A., Zubyra, S.J., Rahman, R., Akhter, K., 2015. Study on Association of Maternal Serum

- Triglyceride with Pre-eclampsia. *Mymensingh Med. J.* 24, 578–84.
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., Gitto, E., Arrigo, T., 2014. Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 16, 378–400. <https://doi.org/10.3390/ijms16010378>
- Marshall, N.E., Guild, C., Cheng, Y.W., Caughey, A.B., Halloran, D.R., 2014. Racial disparities in pregnancy outcomes in obese women. *J. Matern. Neonatal Med.* 27, 122–126. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.806478>
- Mbah, A., Kornosky, J., Kristensen, S., August, E., Alio, A., Marty, P., Belogolovkin, V., Bruder, K., Salihu, H., 2010. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* 117, 997–1004. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02593.x>
- Mert, I., Sargin Oruc, A., Yuksel, S., Cakar, E.S., Buyukkagıncı, U., Karaer, A., Danisman, N., 2012. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 38, 658–664. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x>
- Misra, H.P., Fridovich, I., 1972. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.* 247, 3170–5. <https://doi.org/4623845>
- Most, J., Marlatt, K.L., Altazan, A.D., Redman, L.M., 2018. Advances in assessing body composition during pregnancy. *Eur. J. Clin. Nutr.* 72, 645–656. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0152-8>
- Murki, S., 2014. Intrauterine Growth Retardation - A Review Article. *J. Neonatal Biol.* 03. <https://doi.org/10.4172/2167-0897.1000135>
- Myatt, L., Cui, X., 2004. Oxidative stress in the placenta. *Histochem. Cell Biol.* 122, 369–382. <https://doi.org/10.1007/s00418-004-0677-x>
- Myatt, L., Maloyan, A., 2016. Obesity and Placental Function. *Semin. Reprod. Med.* 34, 042–049. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570027>
- Negi, R., Pande, D., Karki, K., Kumar, A., Khanna, R.S., Khanna, H.D., 2014. Association of

- oxidative DNA damage, protein oxidation and antioxidant function with oxidative stress induced cellular injury in pre-eclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Chem. Biol. Interact.* 208, 77–83.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2013.11.010>
- Negi, R., Pande, D., Karki, K., Kumar, A., Khanna, R.S., Khanna, H.D., 2012. Trace elements and antioxidant enzymes associated with oxidative stress in the pre-eclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Clin. Nutr.* 31, 946–950.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.04.005>
- Negro, S., Boutsikou, T., Briana, D.D., Tataranno, M.L., Longini, M., Proietti, F., Bazzini, F., Dani, C., Malamitsi-Puchner, A., Buonocore, G., Perrone, S., 2017. Maternal obesity and perinatal oxidative stress: the strength of the association. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 31, 221–227.
- Nikolic, A., Cabarkapa, V., Novakov Mikic, A., Jakovljević, A., Stosic, Z., 2016. Ceruloplasmin and antioxidative enzymes in pre-eclampsia. *J. Matern. Neonatal Med.* 29, 2987–2993. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1111333>
- Niromanesh, S., Shirazi, Mahboobeh, Dastgerdy, E., Sharbaf, F.R., Shirazi, M, Khazaeipour, Z., 2012. Association of hypertriglyceridaemia with pre-eclampsia, preterm birth, gestational diabetes and uterine artery pulsatility index. *Natl. Med. J. India* 25, 265–7.
- Norishadkam, M., Andishmand, S., Zavar reza, J., Zare Sakhvidi, M.J., Hachesoo, V.R., 2017. Oxidative stress and DNA damage in the cord blood of preterm infants. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* 824, 20–24.
<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.10.003>
- Okala, S.G., Sise, E.A., Sosseh, F., Prentice, A.M., Woollett, L.A., Moore, S.E., 2020. Maternal plasma lipid levels across pregnancy and the risks of small-for-gestational age and low birth weight: a cohort study from rural Gambia. *BMC Pregnancy Childbirth* 20, 153. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-2834-1>
- Ozsurekci, Y., Aykac, K., 2016. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/2768365>

- Oztas, E., Ozler, S., Tokmak, A., Erel, O., Ergin, M., Uygur, D., Danisman, N., 2016. Oxidative stress markers in severe preeclampsia and preeclampsia-related perinatal morbidity — preliminary report. *Ginekol. Pol.* 87, 436–441. <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0022>
- Pantham, P., Aye, I.L.M.H., Powell, T.L., 2015. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta* 36, 709–715. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.04.006>
- Parvez, S., Raisuddin, S., 2005. Protein carbonyls: novel biomarkers of exposure to oxidative stress-inducing pesticides in freshwater fish *Channa punctata* (Bloch). *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 20, 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.11.002>
- Pecks, U., Brieger, M., Schiessl, B., Bauerschlag, D.O., Piroth, D., Bruno, B., Fitzner, C., Orlikowsky, T., Maass, N., Rath, W., 2012. Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction. *J. Perinat. Med.* 40, 287–96. <https://doi.org/10.1515/jpm.2011.135>
- Pereira, A.C., Martel, F., 2014. Oxidative stress in pregnancy and fertility pathologies. *Cell Biol. Toxicol.* 30, 301–312. <https://doi.org/10.1007/s10565-014-9285-2>
- Perez, M., Robbins, M.E., Revhaug, C., Saugstad, O.D., 2019. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic. Biol. Med.* 142, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035>
- Perrone, S., Laschi, E., Buonocore, G., 2020. Oxidative stress biomarkers in the perinatal period: Diagnostic and prognostic value. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 25, 101087. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101087>
- Perrone, S., Santacroce, A., Longini, M., Proietti, F., Bazzini, F., Buonocore, G., 2018. The Free Radical Diseases of Prematurity: From Cellular Mechanisms to Bedside. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2018/7483062>
- Perrone, S., Santacroce, A., Picardi, A., Buonocore, G., 2016. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases.

- World J. Clin. Pediatr. 5, 172. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v5.i2.172>
- Perrone, S., Tataranno, M.L., Stazzoni, G., Buonocore, G., 2012. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 03, 1043–1050. <https://doi.org/10.4236/abb.2012.327127>
- Phaniendra, A., Jestadi, D.B., Periyasamy, L., 2015. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian J. Clin. Biochem.* 30, 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
- Pimentel, A.M.L., Pereira, R., Costa, C.A., Mann, G.E., Cordeiro, V.S.C., Moura, R.S. De, Brunini, T.M.C., 2013. L -arginine-nitric oxide pathway and oxidative stress in plasma and platelets of patients with pre-eclampsia. *Hypertens. Res.* 783–788. <https://doi.org/10.1038/hr.2013.34>
- Poston, L., Caleyachetty, R., Cnattingius, S., Corvalán, C., Uauy, R., Herring, S., Gillman, M.W., 2016. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4, 1025–1036. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30217-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30217-0)
- Radi, R., Turrens, J.F., Chang, L.Y., Bush, K.M., Crapo, J.D., Freeman, B.A., 1991. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J. Biol. Chem.* 266, 22028–34.
- Rani, S., Chawla, D., 2018. Preeclampsia and Reactive Oxygen Species. *Indian J. Pediatr.* 85, 333–334. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2657-5>
- Rashid, C.S., Bansal, A., Simmons, R.A., 2018. Oxidative Stress, Intrauterine Growth Restriction, and Developmental Programming of Type 2 Diabetes. *Physiology* 33, 348–359. <https://doi.org/10.1152/physiol.00023.2018>
- Roberts, J.M., Druzin, M., August, P.A., Gaiser, R.R., Bakris, G., Granger, J.P., Barton, J.R., Jeyabalan, A., Bernstein, I. a, Johnson, D.D., Karamanchi, S.A., Spong, C.Y., Lindheiner, M.D., Tsingas, E., Owens, M.Y., Martin Jr, J.N., Saade, G.R., Sibai, B.M., 2013. ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologists. <https://doi.org/doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88>
- Roberts, V.H.J., Smith, J., McLea, S.A., Heizer, A.B., Richardson, J.L., Myatt, L., 2009.

Effect of Increasing Maternal Body Mass Index on Oxidative and Nitrate Stress in The Human Placenta. *Placenta* 30, 169–175.

<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.019>

Roy, S., Dhobale, M., Dangat, K., Mehendale, S., Lalwani, S., Joshi, S., 2015. Differential oxidative stress levels in mothers with preeclampsia delivering male and female babies. *J. Matern. Neonatal Med.* 28, 1973–1980.

<https://doi.org/10.3109/14767058.2014.974537>

Saker, M., Soulimane Mokhtari, N., Merzouk, S.A., Merzouk, H., Belarbi, B., Narce, M., 2008. Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 141, 95–99.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.07.013>

Sánchez-Aranguren, L.C., Prada, C.E., Riaño-Medina, C.E., Lopez, M., 2014. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front. Physiol.* 5, 1–11.

<https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00372>

Santacroce, A., Bernardo, G., Negro, S., Bracciali, C., Alagna, M., Tei, M., Bazzini, F., Belvisi, E., Buonocore, G., Perrone, S., 2016. Diabetes or Obesity in Pregnancy and Oxidative Stress in the Offspring. *J. Pediatr. Biochem.* 06, 92–95.

<https://doi.org/10.1055/s-0036-1593759>

Santos-Rosendo, C., Bugatto, F., González-Domínguez, A., Lechuga-Sancho, A.M., Mateos, R.M., Visiedo, F., 2020. Placental Adaptive Changes to Protect Function and Decrease Oxidative Damage in Metabolically Healthy Maternal Obesity. *Antioxidants* 9, 794. <https://doi.org/10.3390/antiox9090794>

Schneider, D., Hernández, C., Farías, M., Uauy, R., Krause, B.J., Casanello, P., 2015. Oxidative stress as common trait of endothelial dysfunction in chorionic arteries from fetuses with IUGR and LGA. *Placenta* 36, 552–558.

<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.02.003>

Schoots, M.H., Gordijn, S.J., Scherjon, S.A., van Goor, H., Hillebrands, J.-L., 2018.

Oxidative stress in placental pathology. *Placenta* 69, 153–161.

<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.03.003>

- Scifres, C.M., Catov, J.M., Simhan, H.N., 2014. The impact of maternal obesity and gestational weight gain on early and mid-pregnancy lipid profiles. *Obesity* 22, 932–938. <https://doi.org/10.1002/oby.20576>
- Scripcariu, Şadiye-I., Avasiloaiei, A., Socolov, D., Mihălceanu, E., Dimitriu, D.-C., Moscalu, M., Stamatina, M., 2020. Total antioxidant status as marker of oxidative stress in infants with intrauterine growth restriction. *Rev. Rom. Med. Lab.* 28, 145–152. <https://doi.org/10.2478/rmlm-2020-0013>
- Sebert, S., Sharkey, D., Budge, H., Symonds, M.E., 2011. The early programming of metabolic health: is epigenetic setting the missing link? *Am. J. Clin. Nutr.* 94, 1953S-1958S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.001040>
- Sharam, S.H., Tangestani, A., Faraji, R., Zahiri, Z., Amiri, A., 2012. Role of dyslipidemia in preeclamptic overweight pregnant women. *Iran. J. Reprod. Med.* 10, 105–112.
- Sharma, D., Shastri, S., Farahbakhsh, N., Sharma, P., 2016. Intrauterine growth restriction – part 1. *J. Matern. Neonatal Med.* 29, 3977–3987. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1152249>
- Shub, A., Huning, E.Y.-S., Campbell, K.J., McCarthy, E.A., 2013. Pregnant women’s knowledge of weight, weight gain, complications of obesity and weight management strategies in pregnancy. *BMC Res. Notes* 6, 278. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-278>
- Siddiqui, I., 2014. Maternal serum lipids in women with pre-eclampsia. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 4, 638. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.139358>
- Spracklen, C.N., Smith, C.J., Saftlas, A.F., Robinson, J.G., Ryckman, K.K., 2014. Maternal Hyperlipidemia and the Risk of Preeclampsia: a Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 180, 346–358. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu145>
- Spradley, F.T., Palei, A.C., Granger, J.P., 2015. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* 309, R1326–R1343. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00178.2015>
- Stephensen, E., 2000. Biochemical indicators of pollution exposure in shorthorn

- sculpin (*Myoxocephalus scorpius*), caught in four harbours on the southwest coast of Iceland. *Aquat. Toxicol.* 48, 431–442. [https://doi.org/10.1016/S0166-445X\(99\)00062-4](https://doi.org/10.1016/S0166-445X(99)00062-4)
- Sultana, Z., Maiti, K., Aitken, J., Morris, J., Dedman, L., Smith, R., 2017. Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes. *Am. J. Reprod. Immunol.* 77, e12653. <https://doi.org/10.1111/aji.12653>
- Tanbe, A., Khalil, R., 2010. Circulating and Vascular Bioactive Factors During Hypertension in Pregnancy. *Curr. Bioact. Compd.* 6, 60–75. <https://doi.org/10.2174/157340710790711737>
- Taravati, A., Tohidi, F., 2018. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* 57, 779–790. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.002>
- Taysi, S., Tascan, A.S., Ugur, M.G., Demir, M., 2019. Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. *Mini-Reviews Med. Chem.* 19, 178–193. <https://doi.org/10.2174/1389557518666181015151350>
- The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2019. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists Gestational Hypertension and Preeclampsia. 133, 1–25.
- Troyo-Barriga, P., 2004. [Obesity and dyslipidemias]. *Gac. Med. Mex.* 140 Suppl, S49–58.
- Turpin, C.A., Sakyi, S.A., Owiredo, W.K., Ephraim, R.K., Anto, E.O., 2015. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth* 15, 189. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0624-y>
- Vrijlkotte, T.G.M., Krukziener, N., Hutten, B.A., Vollebregt, K.C., van Eijnsden, M., Twickler, M.B., 2012. Maternal Lipid Profile During Early Pregnancy and Pregnancy Complications and Outcomes: The ABCD Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 3917–3925. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1295>
- Watanabe, K., Iwasaki, A., Mori, T., Kimura, C., Matsushita, H., Shinohara, K., Wakatsuki,

- A., 2013. Oxidative stress in the fetus of preeclamptic women with fetal growth restriction. *Hypertens. Res. Pregnancy* 1, 98–102.
<https://doi.org/10.14390/jsshp.1.98>
- Watson, A.L., 1998. Susceptibility of Human Placental Syncytiotrophoblastic Mitochondria to Oxygen-Mediated Damage in Relation to Gestational Age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 1697–1705. <https://doi.org/10.1210/jc.83.5.1697>
- Webster, R.P., Roberts, V.H.J., Myatt, L., 2008. Protein Nitration in Placenta – Functional Significance. *Placenta* 29, 985–994.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.09.003>
- WHO, 2017. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. [WWW Document]. Licens. CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255336>
- Wu, F., Tian, F.-J., Lin, Y., Xu, W.-M., 2016a. Oxidative Stress: Placenta Function and Dysfunction. *Am. J. Reprod. Immunol.* 76, 258–271.
<https://doi.org/10.1111/aji.12454>
- Wu, F., Tian, F.-J., Lin, Y., Xu, W.-M., 2016b. Oxidative Stress: Placenta Function and Dysfunction. *Am. J. Reprod. Immunol.* 76, 258–271.
<https://doi.org/10.1111/aji.12454>
- Wu, F., Tian, F., Lin, Y., 2015. Oxidative Stress in Placenta: Health and Diseases. *Biomed Res. Int.* 2015, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2015/293271>
- Yan, J., Jiang, L., 2015. Expression of advanced glycation end products in placenta and concentration in maternal and umbilical serum in pre-eclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 41, 843–849. <https://doi.org/10.1111/jog.12651>
- Yan, J., Xu, X., 2012. [Relationships between concentrations of free fatty acid in serum and oxidative-damage levels in placental mitochondria and preeclampsia]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 47, 412–7.
- Zhu, M.J., Du, M., Ford, S.P., 2014. CELL BIOLOGY SYMPOSIUM: Impacts of maternal obesity on placental and gut inflammation and health^{1,2}. *J. Anim. Sci.* 92, 1840–1849. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-7106>