The value of Serum Cholesterol and Triglyceride Levels as Prognostic Markers in the evolution of Respiratory Distress Syndrome in Premature Neonates

Dr. Adnan Dayoub *
Dr. Souad Sakkour**
Zainab Othman***

(Received 3 / 11 / 2022. Accepted 5 / 12 / 2022)

□ ABSTRACT □

Background: Essential lipids malnutrition can affect maternal health and lead in preterm birth to higher incidence of neonatal respiratory distress syndrome
Objectives: The aim of this study was to evaluate early lipid profile in preterm infants and its relationship as prognostic markers with respiratory distress syndrome.
Methods: This is an Observational Cohort study included preterm infants with 25 to 34 weeks' gestation age admitted to the Neonate Unit at Tishreen University Hospital during the study period from March 2021 to March 2022. Blood samples were taken immediately after birth and total cholesterol and Triglyceride levels were measured. Study sample was divided into two groups: Preterm infants who developed RDS and Preterm infants who didn't develop RDS
Results: A statistical study was conducted for 80 preterm infants, 45% of them developed RDS. Analysis of gender among the two groups showed no significant differences between the groups (p=0,3) but there were significant differences regarding to the gestational age and birth weight (p=0,0001 and p=0,001). Mean serum triglyceride and cholesterol were lower in preterm with RDS compared to Non RDS which was statistically significant (p=0,0001). Premature Neonate with early serum cholesterol ≤58.5 and Triglycerid ≤ 43.5 are at risk of developing RDS
Conclusion: Preterm newborns with lower Serum Cholestrol and Triglyceride at birth may develop RDS

Keywords: Prematurity, Cholestrol, Triglyceride, Respiratory Distress Syndrome

* **Professor, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria. AdnanDayoub@gmail.com**
** **Teacher, Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria. Sasouad00@gmail.com**
*** **Postgraduate Student(master), Department of Pediatric,Faculty of Medicine,Tishreen University,Lattakia,Syria. zainab.m.othman@tishreen.edu.sy**

أهمية مستويات الكوليسترول والشحوم الثلاثية المصلية كمشعرات إنذارية في تطور متلازمة الشدة التنفسية عند المواليد الخدج

د.عدنان ديوب *
د. سعاد صقور **
زينب عثمان ***

(تاريخ الإيداع 3 / 11 / 2022. قُبِل للنشر في 5 / 12 / 2022)

□ ملخّص □

مُقَدِّمة: يمكن أن يؤثر نقص التزويد بالشحوم الأساسية في صحة الأمهات ويؤدي لحدوث أكبر لمتلازمة الشدة التنفسية عند المواليد الخدج

الهدف: تقييم مستويات الشحوم الباكرة وعلاقتها كمشعرات إنذارية في حدوث متلازمة الشدة التنفسية عند المواليد الخدج

الطّرائق: دراسة رصدية تحليلية إنذارية شملت المواليد الخدج بأعمار 25–34 أسبوعاً حملياً المقبولين في شعبة العناية المركزة للوليد في مشفى تشرين الجامعي خلال الفترة آذار 2021–شباط 2022. تم سحب عينات دموية بعد الولادة مباشرة ومعايرة مستويات الكولسترول والشحوم الثلاثية. تمت مراقبة الخدج سريرياً وشعاعياً وتم تقسيمهم لمجموعتين بعد انتهاء الدراسة الأولى ممن طوروا الشدة التنفسية والثانية لم يطوروا

النّتائج: شملت عينة الدراسة 80 خديجاً، طور (45%) منهم الشدة التنفسية، لم نجد فرقاً هاماً بين المجموعتين حسب الجنس (p=0.3) ولكن لوحظ وجود فرقاً هاماً حسب العمر الحملي ووزن الولادة (p=0.0001,p=0.001)، متوسط مستويات الكولسترول والشحوم الثلاثية عند مجموعة الRDS كانت أخفض من المجموعة الأخرى مع فرقاً هاماً إحصائياً (p=0.0001). إن المواليد الخدج مع مستويات كولسترول باكرة ≤58.5 وشحوم ثلاثية ≤43.5 لديهم خطورة عالية لحدوث RDS

الخُلاصة: المواليد الخدج مع مستويات الكولسترول والشحوم الثلاثية الأخفض عند الولادة يمكن أن يطوروا RDS لاحقاً

الكلمات المفتاحيّة: خداجة، كولسترول، الشحوم الثلاثية، تناذر الشدة التنفسية

* أستاذ، قسم الأطفال، كليّة الطّب البشري، جامعة تشرين، اللاذقيّة، سورية AdnanDayoub@gmail.com
** مدرسة، قسم الأطفال، كلية الطب البشري، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية Sasouad00@gmail.com
*** طالبة ماجستير، قسم الأطفال، كليّة الطّب البشري، جامعة تشرين، اللاذقيّة، سورية zainab.m.othman@tishreen.edu.sy

مقدّمة

تعتبر متلازمة الشدة التنفسية واحدة من المشاكل التنفسية الأكثر شيوعاً عند الأطفال مع معدل انتشار عالمي يقدر بحوالي واحد بالمئة من كل الولادات.

يولد 60–80 ألف طفل سنوياً مع متلازمة الشدة التنفسية حسب الدراسات المجراة في الولايات المتحدة، كما تعد سبباً رئيسياً للوفاة خلال الشهر الأول من الحياة حيث تقدر نسبته بحوالي 30 بالمئة من وفيات المواليد، يعاني 20% من هؤلاء ممن بقوا على قيد الحياة من مشاكل رئوية مزمنة لاحقاً.

تحدث متلازمة الشدة التنفسية بسبب نقص انتاج وافراز السورفاكتانت الرئوي والذي يؤدي بدوره لزيادة التوتر السطحي ضمن الأسناخ مؤدياً لحدوث الانخماص ونقص الحجوم الرئوية.

السورفاكتانت الرئوي هو خليط معقد من البروتينات والشحوم، ينتج من الشبكة البطانية للخلايا الرئوية نمط 2حيث يمنع حدوث الانخماص في نهاية الزفير، هذه الشحوم تنقص الضغط السطحي للطبقة السائلة من الرئة.

تشكل الشحوم 90% من بنية السورفاكتانت وتتضمن الشحوم الفوسفورية والشحوم الطبيعية، بشكل رئيسي الكولسترول، والذي يعتقد أنه يسهل انتشار dipalmitoylphosphatidylcholine في المسافة السائلة الغازية الرئوية مما يؤدي لإنقاص التوتر السطحي.

تعتبر الشحوم أساس العمليات الخلوية الرئيسية في الجسم، تتكون بشكل رئيسي من الكولسترول(TC) والشحوم الثلاثية (TG)، إن وظيفة TG الرئيسية تأمين وتخزين الطاقة، بينما TC أساسي لتصنيع الأغشية الخلوية، الهرمونات والأصبغة الصفراوية.

يلعب التمثيل الغذائي للشحوم دوراً هاماً في الحفاظ على الوظيفة الفيزيولوجية الطبيعية للجسم حيث يعد أساسياً في المرحلة الجنينية للحفاظ على نمو وتطور الجنين الطبيعي.

يلعب استقلاب الشحوم دوراً هاماً في النضج الجنيني خلال المراحل الأخيرة من الحمل متضمناً النمو والتراكم الشحمي ضمن الرحم وهذا بدوره يساعد في نقل الكولسترول إلى الغدة الكظرية الجنينية لتصنيع الهرمونات مما يؤدي لزيادة الليستين في السائل الأمنيوسي فيحسن عمل الرئة ويغير كميات الشحوم الفوسفورية الضئيلة في السائل الأمنيوسي، خلل هذه العملية قد يؤدي لحدوث الشدة النفسية.

ينظم تصنيع الكولسترول الرئوي بواسطة LDL وHDL، بالمقابل عدة عوامل تؤثر بشكل ملحوظ في الشحوم الوليدية بشكل خاص العمر الحملي ووزن الولادة.

أهمية البحث وأهدافه

أهمية البحث:

تعد متلازمة الشدة التنفسية مشكلة صحية هامة وسبباً رئيسياً للمراضة والوفيات عند المواليد الخدج بالإضافة لعقابيلها على المدى البعيد ونظراً لتعدد النظريات التي تقترح انخفاض مستويات الشحوم عند مرضى الشدة التنفسية أردنا التحقق من إمكانية الاستفادة من مستويات الكولسترول والشحوم الثلاثية كمشعرات إنذارية تنبؤية لحدوث الشدة التنفسية والاستفادة من نتائج الدراسة لرفع مستوى العناية لدينا.

يهدف البحث لدراسة العلاقة بين مستويات الكولسترول والشحوم الثلاثية الولادية كمشعرات إنذارية وخطورة حدوث متلازمة الشدة التنفسية عند الخدج

طرائق البحث ومواده

شملت الدراسة جميع المواليد الخدج لولادة قيصرية بأعمار حملية 25–34 أسبوع حملي المقبولين في شعبة العناية المركزة للوليد والخديج في مشفى تشرين الجامعي خلال الفترة الزمنية آذار 2021– آذار 2022

منهجية البحث:

تم سحب عينات دموية بعد الولادة وإرسالها إلى المخبر بقصد قياس مستويات الكولسترول والشحوم الثلاثية

تم تقييم الخدج سريرياً وقياس العلامات الحيوية (النبض–الضغط الشرياني– الحرارة– معدل النفس–درجة الإشباع الأوكسجيني) ومتابعتهم بشكل يومي لمراقبة تطور الشدة التنفسية

تم إجراء صورة شعاعية بسيطة للصدر وغازات دم شريانية لكل الخدج ممن طوروا تسرع تنفس.

تم إجراء ايكو قلب لكل الخدج لاستبعاد الآفات القلبية.

تم تقسيم الخدج بعد انتهاء الدراسة إلى مجموعتين:

الذين طوروا RDS

لم يطوروا RDS

معايير الإخراج:

1–وجود تشوهات خلقية

2–الآفات القلبية

3– قصة تعرض لنقص أكسجة

4–وجود سبب آخر مفسر للأعراض التنفسية كذات الرئة واستنشاق سائل معقى

5 –اضطرابات شاردية كنقص الكلس

6–نقص السكر

7–وليد الأم السكرية

تصميم الدراسة: Analytic Study (observational cohort study)

1– **إحصاء وصفي Description Statistical**

متغيرات كمية quantitative بمقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت.

متغيرات نوعية qualitativeبالتكرارات والنسب المئوية.

2– **إحصاء استدلالي Inferential Statistical**

اختبار (chi–square) لدراسة العلاقات بين المتغيرات النوعية.

اختبار Independent T student لمقارنة فروقات المتوسطات بين المجموعتين المستقلتين.

اختبار One way ANOVA لمقارنة فروقات أكثر من متوسطين

رسم منحنى Receiver Operation Characteristic (ROC Curve) حيث يتم الاعتماد على المساحة تحت المنحنى Area Under Curve (AUC)حيث درجة الدقة عالية عندما تكون بين 0.9 – 1

اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics(version20) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

النتائج والمناقشة

النّتائج

شملت عينة البحث 80 وليداً من الولدان الخدج المقبولين في شعبة العناية المركزة للوليد في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2021–2022 والمحققين معايير الاشتمال في البحث.

بلغ متوسط الأعمار الحملية 2,3±31,11 ومتوسط أوزان الولادة 495,5±1571 غ

كان متوسط مستويات كولسترول الدم عند الولادة 26,9±79,22 مغ/دل ومتوسط مستويات الشحوم الثلاثية 21,6±49.98 مغ/دل

جدول (1) توزع عينة البحث حسب تطور الشدة التنفسية

النسبة	العدد	تناذر الشدة التنفسية
%45	36	موجودة
%55	44	غير موجودة
%100	80	المجموع

يبين الجدول السابق أن 45% من عينة البحث طوروا الشدة التنفسية

جدول (2) يبين توزع عينة البحث حسب الجنس وتبعاً لتطور الشدة التنفسية

الجنس	عينة البحث		P value
	RDS	Non-RDS	
الذكور	18(50%)	27(61.4%)	0.3
الإناث	18(50%)	17(38.6%)	

يبين الجدول السابق عدم وجود فروقات هامة إحصائياً بين مجموعتي البحث المصنفين تبعاً لتطور الشدة التنفسية حسب الجنس

جدول (3) يبين توزع عينة البحث حسب العمر الحملي وتبعاً لتطور الشدة التنفسية

العمر الحملي	عينة البحث		P value
	RDS	Non RDS	
Mean±SD	29.98±2.6	32.05±1.6	0.0001
28>	10(27.8%)	1(2.3%)	0.002
28-31	11(30.6)%	11(25%)	
32-34	15(41.7%)	32(72.7%)	

يبين الجدول السابق وجود فروقات هامة إحصائياً بين مجموعتي البحث المصنفين تبعاً لتطور الشدة التنفسية حسب العمر الحملي والذي كان أخفض مع الولدان اللذين طوروا الشدة التنفسية

جدول (4) توزع عينة البحث حسب وزن الولادة وتبعاً لتطور الشدة التنفسية

وزن الولادة	عينة البحث		P value
	RDS	Non RDS	
Mean±SD	1376.25±490.1	1730.34±444.8	0.001
1000>	11(30.6%)	3(6.8%)	0.001
1000-1499	12(33.3%)	6(13.6%)	
1500-2500	13(36.1%)	35(79.5%)	

يبين الجدول السابق وجود فروقات هامة إحصائياً بين مجموعتي البحث المصنفين تبعاً لتطور الشدة التنفسية حسب وزن الولادة والذي كان أخفض مع الولدان اللذين طوروا الشدة التنفسية.

جدول (5) القيم المتوسطة للكولسترول والشحوم الثلاثية تبعاً للعمر الحملي

العمر الحملي	كولسترول الدم	P value	الشحوم الثلاثية	P value
28>	58.54±25.8	0.0001	35.18±22.8	0.0001
28-31	68.95±22.4		41.40±15.5	
32-34	88.87±24.9		57.46±20.8	

يبين الجدول السابق وجود فروقات هامة إحصائياً فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لكوليسترول الدم وكذلك الشحوم الثلاثية تبعاً للعمر الحملي والتي كانت أخفض مع الأعمار الحملية الأقل.

جدول (6) القيم المتوسطة لكولسترول الدم بين مجموعتي البحث

كولسترول الدم	عينة البحث		P value
	RDS	Non RDS	
Mean±SD	56.50±15.1	97.81±18.9	0.0001

يبين الجدول السابق وجود فروقات هامة إحصائياً بين مجموعتي البحث المصنفين تبعاً لتطور الشدة التنفسية حسب قيم كوليسترول الدم والذي كان أخفض مع الولدان اللذين طوروا الشدة التنفسية.

جدول (7) القيم المتوسطة للشحوم الثلاثية بين مجموعتي البحث

الشحوم الثلاثية	عينة البحث		P value
	RDS	Non RDS	
Mean±SD	34,86±11.8	62.36±19.9	0.0001

يبين الجدول السابق وجود فروقات هامة إحصائياً بين مجموعتي البحث المصنفين تبعاً لتطور الشدة التنفسية حسب قيم الشحوم الثلاثية في الدم والتي كانت أخفض مع الولدان اللذين طوروا الشدة التنفسية

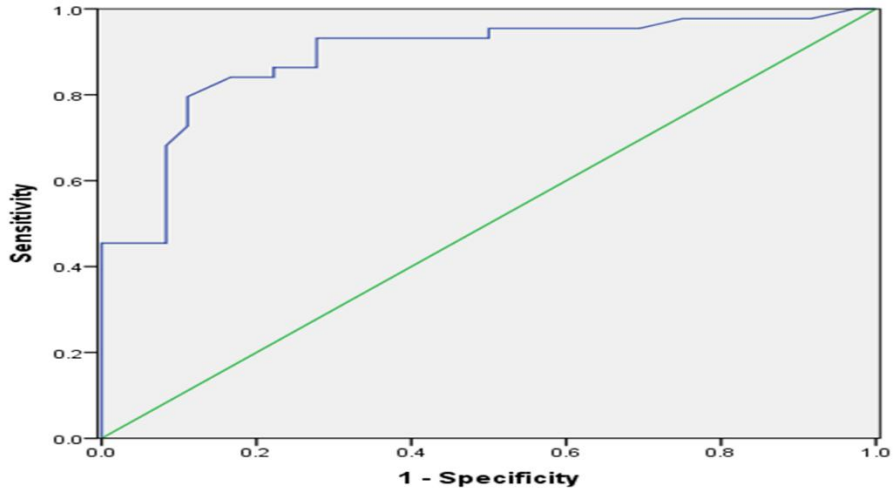
جدول (8) القيم المتوسطة للكولسترول والشحوم الثلاثية حسب العمر الحملي

العمر الحملي	عينة البحث		P value
	RDS	Non RDS	
<28			
Chol	51.20±9.1	132±0	0.0001
TG	28.70±8.2	100±0	0.0001
28-31			
Chol	51.27±9.7	86.63±16.7	0.0001
TG	31.90±11.9	50.90±12.9	0.002
32-34			
Chol	63.86±18.8	100.59±17.7	0.0001
TG	41.13±11.3	65.12±19.8	0.0001

يبين الجدول السابق وجود فروقات هامة إحصائياً فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لكوليسترول الدم وكذلك الشحوم الثلاثية عند كل فئة عمرية حمليه والتي كانت أخفض في مجموعة الشدة التنفسية ولدى مقارنة الفئات في تلك المجموعة نجد أنها كانت أخفض مع الأعمار الحملية الأصغر.

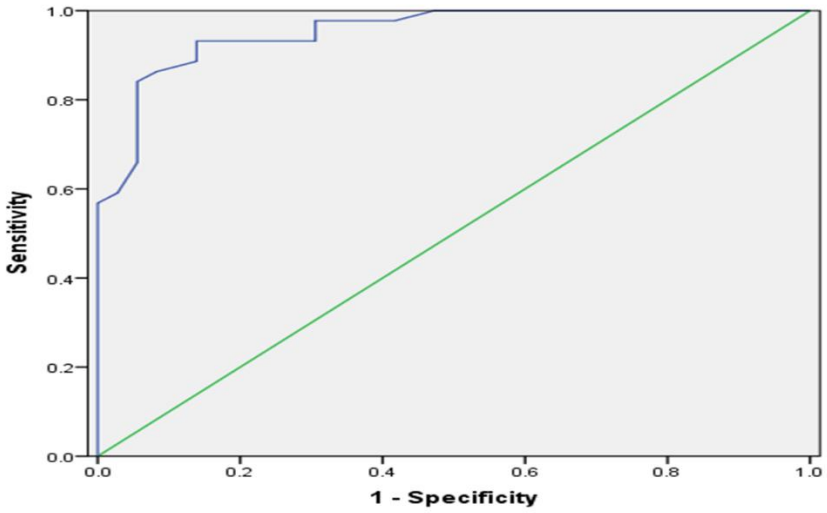
تم استخدام منحنيات Receiver Operation Characteristic (ROC Curve) لمعرفة نقطة القطع Cut off لكل من الكولسترول والشحوم الثلاثية مع الاعتماد على المساحة تحت المنحنى Area Under Curve(AUC)

بالنسبة للشحوم الثلاثية أفضل نقطة قطع تحققت عند 43.5 حيث بلغت AUC=0.89[0.816-0.963] مع حساسية 86.4% ونوعية 72.2%



الشكل (1) مخطط يمثل منحني ROC للشحوم الثلاثية في تطور الشدة التنفسية

وبالنسبة للكولسترول أفضل نقطة قطع تحققت عند 58.5 حيث بلغت AUC=0.952[0.910−0.994] مع حساسية 93.2% ونوعية 80.6%



الشكل (2) مخطط يمثل منحني ROC لكوليسترول الدم في تطور الشدة التنفسية

المناقشة

شملت عينة البحث 80خديجاً في وحدة العناية المركزة الوليدية ممن حققوا معايير الاشتمال.

طور 45% متلازمة الشدة التنفسية وكان متوسط العمر الحملي عندهم 2,6±29,98 ومتوسط أوزانهم 490,1±1376,25غ

بينما شكلت المجموعة الأخرى 55% من مجمل العينة وكان متوسط العمر الحملي لديهم 1,6±32,05 ومتوسط أوزانهم 444,8±1730,34 غ

بينت دراستنا الحالية أن حدوث الشدة التنفسية كان متعلقا بشكل وثيق مع الولادة الباكرة والذي كان متوقعاً حيث أن الشدة التنفسية تحدث بشكل أساسي عند الولدان الخدج، حدوثها متناسب عكسياً مع العمر الحملي ووزن الولادة (Carlo and Ambalavanan 2011)

إن مستويات الشحوم في دراستنا كانت مماثلة بشكل تقريبي للقيم التي سجلت سابقاً من بعض الباحثين في مختلف المجتمعات للمواليد والتي تم الحصول عليها من الوريد السري أو الأوردة المحيطية. (Shoji et al 2014, Gunes et al 2007, Pardo et al 2005)

بينت دراستنا ازدياد ملحوظ في قيم TG و Cholمع تقدم العمر الحملي وهذا يتوافق مع دراسة Wang في الصين التي بينت أن مستويات الشحوم متعلقة بالعمر الحملي ووزن الولادة.

كما أظهرت دراسة Donega في البرازيل أن قيم الTG كانت أخفض عند المواليد الخدج من مواليد تمام الحمل، هذا الازدياد المترقي يعتبر ثانوياً لزيادة كتلة الجسم خلال الأسابيع الأخيرة من الحمل.(Bansal et al 2005)

بينت دراستنا الحالية أن مستويات الكولسترول والشحوم الثلاثية الولادية كانت أخفض عند الخدج الذين طوروا RDS مقارنة مع الخدج ممن لم يطوروا وهذا يتوافق مع دراسة Lane في الولايات المتحدة (2002) الذي أظهر أن نقل الشحوم عبر المشيمة يكون غير طبيعيا عند مرضى RDS (lane et al 2002)

بشكل مشابه لدراستنا استنتج Gunes (2007)أن مستويات الشحوم المنخفضة في مرضى الشدة التنفسية دليل على نقص التزويد بالحموض الدسمة الأساسية وعديدة عدم الإشباع والذي يسبب تراجع نضج رئة الجنين، كما تشير المستويات المنخفضة من الشحوم عند مرضى RDS للقدرة المنخفضة على تصنيع VLDL ربما يعود ذلك لخلل في Lipoprotein lipase (Gunes et al 2007)

بينت دراسة Wang في الصين (2013) انخفاض فقط مستويات الTG عند مرضى RDS في الخدج بأعمار حملية بين 28–30 أسبوع، بينما بين Kleishadi في إيران (2021) انخفاض مستويات الكولسترول فقط عند الخدج مع RDS وتوقع أن الخداجة والعمر الحملي المنخفض يؤديان لحدوث RDS بسبب انخفاض مستوى الشحوم وبالتالي نقص السورفاكتانت.(Wang et al 2013, Kleishadi et al 2021)

على خلاف ذلك بينت دراسة Yonezawa في اليابان (2009) مستويات متشابهة للشحوم بين مرضى RDS ومجموعة الشاهد، حيث درسوا الولدان الأكثر نضجاً مقارنة مع دراستنا الحالية ولم يطور أي وليد بعد ال 34 أسبوع حملي الشدة التنفسية.(Yonezawa et al 2009)

كما توافقت دراسة Rame في الهند (2020) مع دراستنتا وبينت أن مستويات الشحوم المأخوذة من الحبل السري عند الولادة يمكن أن تنبئنا بحدوث RDS (Rame et al 2020)

يعتمد النضج الجنيني بشكل مباشر على المغذيات العابرة للمشيمة حيث بين Bansal وزملائه أن الكولسترول الأمومي يمكن أن يعبر المشيمة وأن تراكيزه في مصل الأم يؤثر بتراكيزه في المواليد كما تزود البروتينات الشحمية الأمومية الجنين بالحموض الدسمة الحرة والتي تعتبر أساسية لتصنيع السورفاكتانت.(Bansal et al 2005)

تؤثر عدة عوامل خلال الحمل والولادة بالإضافة لبعض الأمراض في تصنيع الشحوم الوليدية والجنينية، أي خلل في تصنيع الكولسترول يؤدي لفشل في تصنيع السورفاكتانت. (Lane et al 2002)

تثبط مستويات الشحوم المنخفضة النمو الجنيني في الرحم ويمكن أن تؤدي لتراجع في نضج رئة الجنين، بين Yonezawa في دراسته (2009) أن العمر الحملي 34 أسبوع هو الفترة المثالية لاكتمال تصنيع الشحوم الثلاثية عند المواليد حيث أن مستويات VLDL–TG تزداد بشكل واضح من 32 إلى 34 أسبوع وحدوث RDS بعد هذه الفترة شبه معدوم(Yonezawa et al 2009)

ينظم VLDL–TG الأمومي تصنيع السورفاكتانت في رئتي الجنين، بينما يحرض C–LDL وC–HDL الخلايا الرئوية نمط2 لإفراز الفوسفاتيديل كولين والذي يعتبر الشحم الفوسفوري الرئيسي المكون للسورفاكتانت (Voyno–Yasentskaya et al 1993)

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

انخفاض مستويات الكولسترول والشحوم الثلاثية الولادية عند مرضى RDS مقارنة مع Non– RDS حيث يعتقد أن مستويات الشحوم المنخفضة تتوافق مع مستوى سورفاكتانت قليل.

كما تبين أن مستويات الكولسترول والشحوم الثلاثية كانت أقل بانخفاض الأعمار الحملية في مجموعة RDS

في دراستنا الحالية استطعنا أن نحدد قيمة للكولسترول 58,5 مغ/دل وللشحوم الثلاثية 43,5 مغ/دل عندها نتنبأ بحدوث الشدة التنفسية

التوصيات

نقترح الاستعانة بمستويات الكولسترول والشحوم الثلاثية كعامل تنبؤي في الكشف الباكر عن احتمالية حدوث الشدة التنفسية بالمشاركة مع العوامل الأخرى، ولكن مازلنا بحاجة لإجراء دراسات على نطاق أكبر

Reference

1-B. T. Thompson, R. C. Chambers, and K. D. Liu, "Acute respiratory distress syndrome," New England Journal of Medicine, vol. 377, no. 6, pp. 562–572, 2017

2-R. G.Khemani, L.S. Smith, J.J. Zimmerman,and S, Erickson, Pediatricacute respiratory distress Syndrome, Pediatric Critical Care Medicine, vol. 16,pp. S23-S40,2015.

3-L.R.A. Schouten, F. Veltkamp, A.P. Bosetal., "Incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome in children: a systematic review and meta-analysis," Critical care medicine, vol. 44, no. 4, pp. 819–829, 2016.

4-J. N. Tochie, S.-P. Choukem, R. N. Langmia, E. Barla, and P. Koki-Ndombo, "Neonatal respiratory distress in a reference neonatal unit in Cameroon: an analysis of prevalence, predictors, etiologies and outcomes," Pan African Medical Journal, vol. 24, no. 1, 2016

5-Reuter S,Moser C,Baack M. Respiratory distress in the newborn. Pediatr Rev.,2014 Oct; 35(10):417-28

6-Bansal N, Cruickshank JK, MaElduff P, Durrington PN. Cord blood lipoproteins and prenatal influences. Curr Opin Lipidol,2005;16:400-8

7-Farooqi IS, O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab.,2008;4(10):569-77

8-Nakamura MT, Yudell BE, Loor JJ.Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. Prog Lipid Res. 2014; 53:124-44

9-Herrera E, Amusquivar E. Lipid metabolism in the fetus and the newborn. Diabetes Metab Res Rev. 2000;16(3):202-10

10-Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. Curr Pharm Biotechnol. 2014;15(1):24-31.

11-Lane DM, McConathy WJ, McCaffree MA, Hall M. Cord serum lipid and apolipoprotein levels in preterm infants with the neonatal respiratory distress syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med.2002;11(2):118-25.

12-R. Yonezawa, T. Okada, T. Kitamura et al., "Very low-density lipoprotein in the cord blood of preterm neonates," Metabolism, vol. 58, no. 5, pp. 704–707, 2009

13- Carlo WA, Ambalavanan N. Respiratory Distress Syndrome (Hyaline membrane Disease). In Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme JW, Behrman RE(Eds), Nelson Textbook of pediatrics (19th Ed). PhiladelPhia: Saunders; Elsevier.2011, pp:581-90

14-T. Gunes, E. Koklu, and M. A. Ozturk, "Maternal and cord serum lipid profiles of preterm infants with respiratory distress syndrome," Journal of Perinatology, vol. 27, no.7, pp.415–421, 2007.
15-Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA, Barros-Filho AA. Atherogenic lipid profile of Brazilian near-term newborns. Braz J Med Biol Res.2005;38(5)755-60
16- Metwally H, Maksoud A and Saleh MA. Early Serum Lipid Profile in Preterm Infants and Its Relatioship to Respiratory Distress Syndrome. Al-azhar Assiut Medical Journal,Vol 13, No.4,pp113-118,2015