

Prevalencia de altas concentraciones de lipoproteína (a) en embarazos complicados con restricción del crecimiento fetal intrauterino

Dres. Ana María Otero*, Ana Bianchi†, Marisa Dellepiane‡, Ricardo Pou§, Eduardo Storch§, Enrique Pons¶, Justo Alonso¶, Daniela Lens††, Lics. Datevig Attarian††, Nora Mota††, Blanca Ceria††, Alicia Ferrari††

Clínica Ginecotocológica A del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina y Centro Especializado en Afecciones de la Hemostasis y Trombosis

Resumen

La importancia de una circulación placentaria adecuada es de vital relevancia para el crecimiento y la vitalidad del feto. Los mecanismos fibrinolíticos juegan un rol importante en el mantenimiento de una circulación placentaria adecuada. Una defectuosa circulación placentaria se ve con frecuencia en mujeres embarazadas con restricción del crecimiento fetal intra uterino (RCFIU). La lipoproteína (a) [Lp(a)] tiene una acción antifibrinolítica al competir, por su similitud estructural, con la molécula de plasminógeno. Los valores de Lp(a) están determinados genéticamente y mujeres con altos niveles de Lp(a) podrían tener un ambiente fibrinolítico empobrecido en la placenta con la consecuente repercusión en el crecimiento fetal.

Objetivo del estudio: establecer la prevalencia de un exceso de Lp(a) en mujeres con RCFIU en quienes no se encontró ninguna causa ginecológica ni endocrina ni autoinmune que lo justificara.

Metodología: población control: 50 mujeres con por lo menos dos embarazos normales y sin ningún antecedente de pérdida de embarazo. Población estudio: 30 mujeres embarazadas que cursaban con RCFIU (percentil menor a 10%). La determinación del crecimiento fetal intrauterino se hizo mediante ecografía convencional o ecografía Doppler color en ambas arterias uterinas, fetales y placentarias. Los niveles de Lp(a) en sangre se determinaron por método inmuno-turbidimétrico que utiliza anticuerpos antiLp(a) humana de conejo. [Tina-quant lipoproteína(a) (Diagnóstica Stago)]. Se tomó como valor de corte para la Lp(a), 300 mg/L. Los valores altos de Lp(a) fueron confirmados luego del embarazo cuando los valores hallados eran anormales. Un interrogatorio dirigido a los antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares fue efectuado en todas las pacientes.

Resultados: la Lp(a) se encontró en valores superiores a 300 mg/L en 3/50 (6%) de la población control y en 11/30 (36,6%) de las mujeres con RCFIU. Los valores elevados de Lp(a) en las mujeres con RCFIU oscilaron entre 930 y 2.020 mg/L. Los valores elevados de Lp(a) se confirmaron fuera del embarazo en 100% de las mujeres con RCFIU. Todas las mujeres con niveles altos de Lp(a) tenían historia familiar de enfermedades cardiovasculares. Conclusión: existe una asociación significativa de altos niveles de Lp(a) en mujeres con RCFIU. Estudios más completos de los mecanismos fibrinolíticos podrían ser de interés en mujeres con RCFIU.

Palabras clave: LIPOPROTEÍNA(A) - efectos adversos.
RETARDO DE CRECIMIENTO FETAL.
COMPLICACIONES DEL EMBARAZO.

* Ex Profesor Agregado de Hematología. Dirección Técnica del Centro Especializado en Afecciones de la Hemostasis y Trombosis.

† Profesor Adjunto de Clínica de Ginecológica y Obstetricia.

‡ Ex Asistente de Clínica de Ginecológica y Obstetricia.

§ Ex Profesor Agregado de Clínica de Ginecológica y Obstetricia.

¶ Profesor de Clínica de Ginecológica y Obstetricia.

†† Profesor Adjunto del Departamento de Medicina.

‡‡ Licenciada en Laboratorio Clínico.

Correspondencia: Dra. Ana María Otero
Chucarro 1277 Ap. 402. Montevideo, Uruguay.

E-mail: amob@netgate.com.uy

Recibido: 14/3/05.

Aceptado: 28/6/05.

Introducción

En 1999 un estudio caso control mostró que los estados de hipercoagulabilidad secundarios a la presencia de los llamados polimorfismos génicos, factor V Leiden, factor II 20210 A y la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) aumentan el riesgo de preeclampsia desprendimiento prematuro de placenta (DPPNI) y la restricción del crecimiento fetal intrauterino (RCFIU) así como la prematuridad⁽¹⁾.

El interés en buscar esas y otras causas de trombofilia asociada a la insuficiencia circulatoria placentaria fue en aumento y numerosas publicaciones se han ido sucediendo en el ámbito internacional⁽²⁻¹²⁾.

La insuficiencia placentaria es un proceso que lleva a un deterioro progresivo de la transferencia de oxígeno y nutrientes al feto. Esta hipoxemia fetal es la desencadenante de una restricción del crecimiento fetal intrauterino y de una disminución progresiva de las demandas metabólicas.

La RCFIU es la segunda causa de muerte fetal y prematuridad constituyendo una complicación que se ve en 6% de todos los embarazos. Las consecuencias de la RCFIU pueden verse reflejadas en el futuro crecimiento y desarrollo del recién nacido, sobre todo con repercusión a nivel cardiovascular y neurológico⁽¹³⁾.

El estudio anatomopatológico de la placenta de los fetos con RCFIU muestra una disminución del tamaño de la placenta, infartos placentarios, depósitos de fibrina intervillocitarios con una prevalencia significativamente mayor que en fetos sin RCFIU.

También se ha observado un engrosamiento de la membrana basal y una hiperplasia del sincitiotrofoblasto. Todos estos hallazgos anatómicos e histológicos indican una reducción del flujo sanguíneo placentario en la base de la RCFIU⁽¹⁴⁾.

La causa de una disminución del flujo sanguíneo placentario y el consiguiente RCFIU puede ser de diferente origen, pero el estudio de las variables de la hemostasis a nivel de la circulación sanguínea de la placenta constituye un punto de atención cada vez de mayor importancia, sobre todo desde que ya no hay dudas de que la trombofilia favorece múltiples complicaciones gestacionales⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.

En contraste con el estudio cada vez más amplio de las causas de trombofilia en las complicaciones vasculares de la placenta, poca información hemos encontrado en relación con las consecuencias que una hipofibrinólisis podría tener en la circulación placentaria, en la RCFIU y otras causas de hipoxia fetal.

La lipoproteína (a) es un complejo macromolecular que posee una asombrosa similitud con el plasminógeno y los genes de ambas proteínas, muy próximos entre sí, derivan de un gen común ancestral ubicado en el cromosoma 6⁽²⁰⁾.

La lipoproteína (a) posee un efecto aterogénico⁽²¹⁻²³⁾, un efecto antifibrinolítico y pro coagulante⁽²⁴⁻³²⁾, y además actúa a través del proceso inflamación/proliferación celular⁽³³⁻³⁵⁾.

El conocimiento cada vez mayor de las causas de hipofibrinólisis y la importancia que ésta tiene en mantener una circulación adecuada en la placenta ha sido el motivo de estudio de este trabajo, fijando la atención en la lipoproteína (a) [Lp(a)]⁽³⁶⁾.

Objetivo del estudio

Establecer la prevalencia de niveles altos de [Lp(a)] en mujeres con RCFIU, en quienes no se encontró ninguna causa ginecológica ni endocrina ni autoinmune de RCFIU.

Material y método

Población estudio: 30 mujeres embarazadas que presentaban una RCFIU (percentil menor a 10% para su edad gestacional), en quienes se descartó previamente una causa genética, endocrina o autoinmune. Edad media 31 años.

Población control: 50 mujeres con por lo menos dos embarazos normales y sin ningún antecedente de pérdida de embarazo ni RCFIU. Edad media 33 años*.

La determinación de la RCFIU se realizó por eco Doppler color (FA 9900 Madison color doppler) en ambas arterias uterinas, fetales y placentarias así como la medición de los percentiles de crecimiento correspondientes a cada edad de gestación.

Los niveles de [Lp(a)] en sangre se determinaron por método inmuno-turbidimétrico que utiliza anticuerpos anti-Lp(a) humana de conejo. [Tina-quant lipoproteína(a) (Diagnóstica Stago)]. Valor de corte para la Lp(a): 300 mg/L

Los valores altos de [Lp(a)] fueron confirmados "altos" en todas las pacientes luego del embarazo cuando los valores durante la gestación estuvieron por encima del valor de corte. Un interrogatorio dirigido a los antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares fue efectuado en todas las pacientes.

Resultados

Mediana de [Lp(a)] en la población control fue de 176,9 mg/L (rango 7-860). Mediana de [Lp(a)] en la población con RCFIU fue de 844,0 mg/L (rango 12-2020). $p=0,0035^*$ (Mann Whitney Test). [Lp(a)] > 300 mg/L se encontró en 3/50 (6%) de la población control. [Lp(a)] > 300 mg/L se encontró en 11/30 (36,6%) de la población con RCFIU. $p=0,0014^{**}$ OR=9 (IC 95% = 2,3-36,2) Fischer's Exact Test

* Población correspondiente al Hospital Pereira Rossell, población de centros privados de Montevideo.

| Tabla 1. Resultados | | | |
|---------------------|---------|-----------|-----------------------------|
| | Control | RCFIU | |
| N | 50 | 30 | |
| Lp(a) mediana | 176,9 | 844,0 | p = 0,0035* |
| Lp(a) rango | 7 - 860 | 12 - 2020 | |
| Lpa >300 mg/L | 3 (6%) | 11 (36%) | p = 0,0014** |
| | | | OR = 9 (IC95% = 2,3 - 36,2) |

* Test de Mann Whitney; ** Test de Fisher - RCFIU: restricción del crecimiento fetal intra uterino

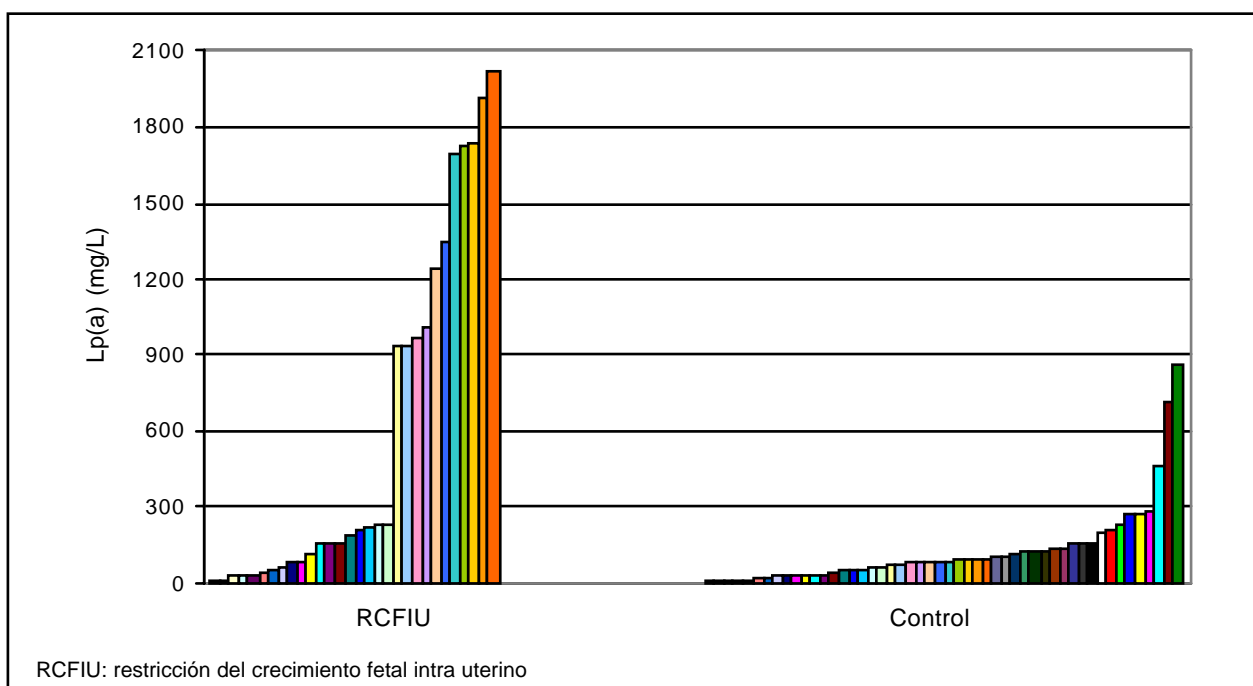


Figura 1. Distribución de la concentración de lipoproteína (a) [Lp(a)] en pacientes con RCFIU y en controles

(tabla 1).

Todas las mujeres con valores de [Lp(a)] por encima de 300 mg/L fueron reestudiadas fuera del embarazo y fuera del puerperio. Los valores superiores a 300 mg/L se confirmaron en varias determinaciones en estas pacientes confirmado el origen genético de estos niveles.

Todas las mujeres con niveles de [Lp(a)] por encima de 300 mg/L tenían historia familiar de enfermedades cardiovasculares (figura 1).

Comentarios

La placenta humana es de tipo hemocorial y posee en situación fisiológica una importante acción fibrinolítica que es responsable de mantener la fluidez sanguínea necesaria en los lagos placentarios donde se efectuará el intercambio nutricional entre la sangre materna y el feto

en crecimiento a través de las vesículas coriales.

Por lo tanto, un compromiso de la fibrinólisis a este nivel podría tener consecuencias sobre el desarrollo adecuado de la placenta y el intercambio fetomaterno.

La asociación entre RCFIU y una defectuosa circulación placentaria evidenciada en el estudio de eco Doppler es un hecho frecuente⁽³⁷⁻³⁹⁾.

La alta prevalencia encontrada en nuestro estudio, de niveles elevados de lipo(a) en mujeres con RCFIU podría estar asociada a una hipofibrinólisis placentaria.

El sistema fibrinolítico juega un papel fundamental en la integridad de los vasos sanguíneos al evitar la formación y el depósito de fibrina en la pared vascular. El plasminógeno es la proteína central de la fibrinólisis y una vez activado se transformará en plasmina, una poderosa enzima de acción fibrinolítica. Los mecanismos fibrinolíticos juegan un rol importante en el mantenimiento de una cir-

culación placentaria adecuada⁽⁴⁰⁻⁴³⁾.

La lipoproteína (a) [Lp(a)] es un complejo macromolecular que posee elementos estructurales de las lipoproteínas y del sistema de la coagulación sanguínea.

Su sorprendente parecido estructural con el plasminógeno le permite competir con él e impedir o disminuir significativamente la formación de plasmina y, por lo tanto, frenar el mecanismo fisiológico de la fibrinólisis⁽⁴⁴⁾.

Esta competición en la cual la Lp(a) siempre desplaza al plasminógeno se ejerce a diferentes niveles del mecanismo fisiológico:

- a) Uniéndose en forma irreversible al activador tisular del plasminógeno (tPA).
- b) Uniéndose directamente a la fibrina e impidiendo que sobre ella se fije plasminógeno y tPA.
- c) Uniéndose a los receptores celulares del plasminógeno presentes en las membranas de endotelio, monocitos y plaquetas donde normalmente el plasminógeno es activado por el tPA.

Además de su acción antifibrinolítica la [Lp(a)] tendría una acción pro coagulante al unirse al inhibidor del activador del factor tisular TFPI y de esta manera la activación de la vía extrínseca de la coagulación estaría liberada a la formación excesiva de fibrina⁽⁴⁵⁾.

Esta acción antifibrinolítica y pro coagulante de la [Lp(a)] adquiere importancia patológica cuando la misma se encuentra en niveles altos⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

Los valores de [Lp(a)] están determinados genéticamente y mujeres con altos niveles de Lp(a) podrían tener un ambiente fibrinolítico empobrecido en la placenta con la consecuente repercusión en el crecimiento fetal.

Sería interesante evaluar el empleo de fármacos como la heparina, la cual a través de su acción pro fibrinolítica podría estimular la fibrinólisis en estas pacientes.

Más estudios serán necesarios para confirmar nuestros hallazgos y ampliar el estudio de la fibrinólisis en mujeres con signos de insuficiencia placentaria.

Summary

Background. An adequate placental circulation is vitally important to fetus grow.

Fibrinolytic mechanism play an important role in placental circulation.

Defective placental circulation is frequently seen in pregnant women with intrauterine fetal grow restriction (IFGR). Lipoprotein(a)[Lp(a)] is an antifibrinolytic activator when competing with plasminogen due to their structural similarities. Lp(a) levels are genetically determined: women with high levels of Lp(a) may present an environment of poor fibrinolytic balance in the placenta, that produces repercussions of fetal grow.

Objective: To determine the prevalence of Lp(a) excess in women with IFGR and no gynecologic, endocrine or autoimmune related causes.

Methods: Control population: 50 women with at least 2 normal pregnancies and no lost pregnancies. Study population: 30 pregnant women with IFGR ($p < 10\%$).

Intrauterine fetal grow was determined by conventional or color Doppler echography in both fetal and placental uterine arteries. Serum Lp(a) was measured by immunoturbidimetric methods with anti-human Lp(a) antibodies (rabbits) [Tina-quant lipoprotein(a) – (Diagnostica Stago)]. Cut value of Lp(a) was 300 mg/L. The elevated levels of Lp(a) were confirmed after pregnancy when values found were pathologic. All patients were interviewed to focus on familial heart disease history.

Results: Lp(a) was higher than 300 mg/L in 3/50 (6%) of the control population compared to 11/30 (36.6%) of the study population. High levels of Lp(a) in women with IFGR ranged from 930 to 2 020 mg/L. These levels were confirmed after pregnancy in 100% of women with IFGR. All these women had a familial history of heart disease.

Conclusion: high levels of Lp(a) are associated with women with IFGR. Further studies on fibrinolytic mechanisms should be of interest for women with IFGR.

Résumé

Une circulation placentaire adéquate est d'une grande importance pour la croissance et la vitalité du fœtus.

Introduction: les mécanismes fibrinolytiques jouent un rôle primordial à la circulation placentaire. On repère une mauvaise circulation placentaire chez des femmes enceintes ayant un retard de la croissance foetale in-utero (RCFIU). La lipoprotéine (a) [Lp(a)] a une action antifibrinolytique puisqu'elle fait la concurrence, par sa similitude structurale, à la molécule du plasminogène. Les valeurs de Lp(a) sont génétiquement déterminés et des femmes ayant des niveaux élevés de Lp(a) pourraient avoir une ambiance fibrinolytique appauvrie au placenta qui détermine la croissance fœtale.

Le but de ce travail: établir la prévalence d'un excès de Lp(a) chez des femmes avec RCFIU chez lesquelles on n'a trouvé aucune cause gynécologique ni endocrinienne ni auto-immune le justifiant.

Méthodologie: population contrôle: 50 femmes ayant eu au moins deux grossesses normales et sans antécédents de grossesse interrompue. Population cible: 30 femmes enceintes avec RCFIU (percentile moins de 10%). On a déterminé la croissance foetale au moyen d'échographie conventionnelle ou échographie Doppler couleur aux deux artères utérines, foetales et placentaires. Les niveaux de Lp(a) dans le sang ont été déterminés par méthode immunoturbidimétrique qui utilise des anticorps antiLp(a) humaine

de lapin. [Tina-quant lipoprotéine(a) (Diagnostique Stago)]. On a pris comme valeur pour la Lp(a), 300mg/L. Les valeurs élevées de Lp(a) ont été confirmées après la grossesse lorsque les valeurs trouvées étaient pathologiques. Un questionnaire visant sur les antécédents familiaux de maladies cardio-vasculaires a été présenté à toutes les patientes.

Résultats: la Lp(a) qui dépassait 300mg/L a été repérée à 3/50(6%) de la population contrôle et à 11/30(36,6%) chez les femmes avec RCIU. Les valeurs élevées de Lp(a) sont confirmées hors grossesse à 100% des femmes avec RCIU. Toutes avaient une histoire familiale de maladies cardiovasculaires.

Conclusion: Il existe une association significative des niveaux élevés de Lp(a) chez des femmes avec RCIU. Des études plus complexes des mécanismes fibrinolytiques pourraient être d'intérêt chez des femmes avec RCIU.

Bibliografía

1. **Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al.** Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340(1): 9-13.
2. **Martinelli P, Grandone E, Colaizzo D, Paladini D, Sciannone N, Margaglione M, et al.** Familial thrombophilia and the occurrence of fetal growth restriction. *Haematologica* 2001; 86(4): 428-31.
3. **Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guiguet M, Weinberg C, et al.** Association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002; 347(1): 19-25.
4. **Roberts D, Schwartz RS.** Clotting and hemorrhage in the placenta: a delicate balance. *N Engl J Med* 2002; 347(1): 57-9.
5. **Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc MJ.** Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001; 98(6): 1041-4.
6. **Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW, van der Wijk NG, de Valk HW, Nikkels PG.** Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. *Placenta* 2002; 23(4): 337-42.
7. **Mousa HA, Alfirevic Z.** Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000; 15(8): 1830-38.
8. **Vern TZ, Alles AJ, Kowal-Vern A, Longtine J, Roberts DJ.** Frequency of factor V (Leiden) and prothrombin G20210A in placentas and their relationship with placental lesions. *Hum Pathol* 2000; 31(9): 1036-43.
9. **Gerke V, Moss SE.** Annexins: from structure to function. *Physiol Rev* 2002; (8282): 331-71.
10. **Rand JH, Wu X-X, Andree HAM, Lockwood CJ, Guller S, Scher J, et al.** Pregnancy loss in the antiphospholipid-antibody syndrome: a possible thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 1997; 337(18): 154-60.
11. **Naeye RL.** Placental infarction leading to fetal or neonatal death: a prospective study. *Obstet Gynecol* 1977; 50(5): 583-8.
12. **Sibai BM.** Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy: what should a clinician do? *N Engl J Med* 1999; 340(1): 50-2.
13. **Gagnon R.** Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110(Suppl 1): S99-107.
14. **Mardi K, Sharma J.** Histopathological evaluation of placentas in IUGR pregnancies. *Indian J Pathol Microbiol* 2003; 46(4): 551-4.
15. **Brenner B.** Inherited thrombophilia and fetal loss. *Curr Opin Hematol* 2000; 7(5):290-5.
16. **Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc MJ.** Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001; 98(6): 1041-4.
17. **Sikkema JM, Franx A, Bruinse HW, van der Wijk NG, de Valk HW, Nikkels PG.** Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. *Placenta* 2002; 23(4): 337-42.
18. **Mousa HA, Alfirevic Z.** Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000; 15(8): 1830-3.
19. **Otero AM, Pou Ferrari R, Pons E, Lens D, De Lisa E, Dellepiane M, et al.** Trombofilia y pérdida recurrente de embarazo. *Rev Med Uruguay* 2004; 20(2): 106-13.
20. **Marcovina SM, Koschinsky M.** Evaluation of lipoprotein(a) as a prothrombotic factor: progress from bench to bedside. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(4): 361-6.
21. **Danesh J, Collins R, Peto R.** Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102(10): 1082-5.
22. **Scanu AM, Lawn RM, Berg K.** Lipoprotein(a) and atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115(3): 209-18.
23. **Peros E, Geroldi D, D'Angelo A, Falcone C, Montagna L, Carabela M, et al.** Apolipoprotein(a) phenotypes are reliable biomarkers for familial aggregation of coronary heart disease. *Int J Mol Med* 2004; 13(2): 243-7.
24. **Biamond BJ, Friederich PW, Koschinsky ML, Levi M, Sangrar W, Xia J, et al.** Apolipoprotein(a) attenuates endogenous fibrinolysis in the rabbit jugular vein thrombosis model in vivo. *Circulation* 1997; 96(5): 1612-5.
25. **Hancock MA, Boffa MB, Marcovina SM, Nesheim ME, Koschinsky ML.** Activation of plasminogen activation by lipoprotein(a). *J Biol Chem* 2003; 278(26): 23260-9.
26. **Kang C, Domínguez M, Loyau S, Miyata T, Durlach V, Anglés-Cano E.** Lp(a) particles mold fibrin-binding properties of apo(a) in size-dependent manner: a study with different-length recombinant apo(a), native Lp(a), and monoclonal antibody. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(7): 1232-8.
27. **Hervio L, Chapman JM, Thillet J, Loyau S, Anglés-Cano E.** Does apolipoprotein(a) heterogeneity influence lipoprotein(a) effects on fibrinolysis? *Blood* 1993; 82(2): 392-7.
28. **Hervio L, Durlach V, Girard-Globa A, Anglés-Cano E.** Multiple binding with identical linkage: a mechanism that explains the effect of lipoprotein(a) on fibrinolysis. *Biochemistry* 1995; 34(41): 13353-8.
29. **Rouy D, Koschinsky ML, Fleury V, Chapman J, Anglés-Cano E.** Apolipoprotein(a) and plasminogen interactions with fibrin: a study with recombinant apolipoprotein(a) and isolated plasminogen fragments. *Biochemistry* 1992; 31(27): 6333-9.
30. **Etingin O, Hajjar D, Hajjar KA, Harpel PC, Nashman RL.** Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *J Biol Chem* 1991; 266(4): 2459-65.
31. **Buechler C, Ullrich H, Ritter M, Porsch-Oezcuermes M, Lackner K, Barlage S, et al.** Lipoprotein(a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes. *Blood* 2001; 97(4): 981-6.

32. **Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, Kleppe LS, Mueske CS, Kostner GM, et al.** Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: a novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 2001; 98(10): 2980-7.
33. **Ichikawa T, Unoki H, Sun H, Shimoyamada H, Marcovina S, Shikama H, et al.** Lipoprotein(a) promotes smooth muscle cell proliferation and dedifferentiation in atherosclerotic lesions of human apo(a) transgenic rabbits. *Am J Pathol* 2002; 160(1): 227-36.
34. **Lawn RM, Wade DP, Hammer RE, Chiesa G, Verstuygt JC, Rubin EM.** Atherogenesis in transgenic mice expressing human apolipoprotein(a). *Nature* 1992; 360(6405): 670-2.
35. **McLennan IS, Koishi K.** Fetal and maternal transforming growth factor-beta 1 may combine to maintain pregnancy in mice. *Biol Reprod* 2004; 70(6): 1614-8.
36. **Uszynski M, Maciejewski K, Uszynski W, Kuczynski J.** Placenta and myometrium—the two main sources of fibrinolytic components during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52(3): 189-93.
37. **Madazli R, Somunkiran A, Calay Z, Ilvan S, Aksu MF.** Histomorphology of the placenta and the placental bed of growth restricted fetuses and correlation with the Doppler velocimetry of the uterine and umbilical arteries. *Placenta* 2003; 24(5): 510-6.
38. **Viero S, Chaddha V, Alkazaleh F, Simchen MJ, Malik A, Kelly E, et al.** Kingdom JC. Prognostic value of placental ultrasound in pregnancies complicated by absent end-diastolic flow velocity in the umbilical arteries. *Placenta* 2004; 25(8-9): 735-41.
39. **Baschat AA, Hecher K.** Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004; 28(1): 67-80.
40. **Bogdanovich RN, Chikalovets IV.** Trophoblastic beta1-glycoprotein and hemostasis system in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Bull Exp Biol Med* 2002; 134(4): 397-9.
41. **Kramarenko OP.** Prognosis, prophylaxis, and early therapy of fetoplacental insufficiency. *Lik Sprava* 2002; 2: 50-3.
42. **Lanir N, Aharon A, Brenner B.** Haemostatic mechanisms in human placenta. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16(2): 183-95.
43. **Lanir N, Aharon A, Brenner B.** Procoagulant and anticoagulant mechanisms in human placenta. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(2): 175-84.
44. **McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, et al.** cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330(6144): 132-7.
45. **Koschinsky ML, Marcovina SM.** Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15(2): 167-74.
46. **Thomas HP, Steinhagen-Thiessen E.** Lipoprotein(a): aspects of pathophysiology, epidemiology and treatment. *Z Kardiol* 2003; 92(Suppl 3): III53-8.
47. **Scanu AM.** Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process: mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5(2): 106-13.
48. **Olson ST, Swanson R, Raub-Segall E, Bedsted T, Sadri M, Petitou M, et al.** Accelerating ability of synthetic oligosaccharides on antithrombin inhibition of proteinases of the clotting and fibrinolytic systems. Comparison with heparin and low-molecular-weight heparin. *Throm Haemost* 2004; 92(5): 929-39.