

DYSLIPIDÉMIA V TEHOTENSTVE – HRANICA MEDZI FYZIOLOGICKOU A PATOLOGICKOU GRAVIDITOU?

Brenišin M.¹, Szabóová D.^{1,2}

¹Ústav patologickej fyziológie UPJŠ LF,

²Ústav experimentálnej medicíny CKPV MEDIPARK UPJŠ

Úvod Dyslipidémia je prirodzeným javom sprevádzajúcim graviditu. Táto adaptačná zmena, ktorá silne pripomína aterosgénne podmienky pri ateroskleróze u žien mimo gravidity, vychádza z potreby hradiť energetické potreby plodu a zároveň poskytnúť stavebný materiál pre potreby rýchlo deliacich sa tkanív. Napriek tomu je ale výrazným faktorom rozvoja rôznych gestóz ako napr. gestačná hypertenzia, či preeklampsia.

Cieľ Zhrnúť najnovšie literárne poznatky a pokúsiť sa stručne načrtnúť, kde je hranica medzi fyziologickými a patologickými okolnosťami v rámci dyslipidémie počas gravidity

Výsledky a diskusia Hlavnými činiteľmi rozvoja dyslipidémie počas gravidity je najmä rozvoj placenty a sekrécia hormónov a látok so signálnou povahou. Ďalším dôležitým faktorom je správna transformácia špirálovitých artérií maternice na nízkooporové riečisko. Všeobecne je, napriek pokrokom v medicíne, stále nejasné, čo vedie k zmenám vedúcim k patologickej gravidite. Zatiaľ najvýraznejšie zmeny sú vzostup koncentrácií LDL a najmä malých denzných LDL, pokles HDL (fyziologicky má tiež stúpať s priebehom gravidity). Dyslipidémia počas gravidity má aterosgénny charakter a počas gravidity sa vyskytujú reverzibilné štádiá aterosklerózy (napr. tukové pružky) a to aj vo fetálnej cirkulácii. Pozornosť sa ale čoraz viac zameriava na komplexné hodnotenie metabolizmu (indexy spojené s glykémiou nalačno ako napríklad TyG – triglyceridy + glykémia nalačno) a molekulárne patomechanizmy

Kľúčové slová: ateroskleróza, gestóza, dyslipidémia, LDL, HDL

Úvod

Charakteristika metabolických zmien v tehotenstve

Tehotenstvo je stav organizmu, počas ktorého sa v tele ženy vyvíja jeden alebo viac plodov, pričom jeho bežné trvanie je cca 40 týždňov. Práve kvôli zabezpečeniu adekvátneho zásobovania vyvíjajúceho sa plodu – ktorý potrebuje glukózu nielen na pokrytie energetických nárokov, ale aj na intenzívne delenie buniek – musí materský organizmus vo zvýšenej miere využívať spracovanie lipídov [12].

Lipoproteíny sú ale takisto neoddeliteľnou súčasťou vývinu plodu, pričom sa využíva najmä ich stavebná funkcia; dodanie cholesterolu pomáha stabilizovať bunkové membrány, mnohé lipidy takisto slúžia na budovanie bunkových membrán (fosfolipidy) a pod. [38]. To je jedným z dôvodov, prečo počas gravidity dochádza k vzostupu prakticky všetkých frakcií lipoproteínov v materskom sére – LDL, VLDL a HDL, rovnako tak aj koncentrácia triacylglyceridov (TAG). Tieto zmeny do veľkej miery pripomínajú zvýšenú mobilizáciu lipoproteínov počas metabolického syndrómu, avšak v tomto prípade sa v princípe jedná o fyziologickú adaptáciu [10, 22].

Zmeny lipoproteínov kulminujú najmä v druhej polovici gravidity (cca. od 20. gestačného týždňa), pričom po pôrode dochádza k ich návratu k predkoncepčným hodnotám približne od 4 týždňov do približne 12 mesiacov po pôrode. Návrat sa líši pre jednotlivé frakcie, rovnako aj podľa priebehu tehotenstva, pričom každá komplikácia predlžuje návrat lipoproteínov do fyziologického rozmedzia [21, 22].

Významným prvkom pri týchto zmenách je potreba cholesterolu, ktorý aj bunky rastúceho plodu využívajú na

stabilizáciu bunkových membrán. Hoci si plod dokáže vytvoriť väčšinu cholesterolu de novo, transport z materského organizmu cez placentu je nevyhnutným krokom k dodávke adekvátneho množstva živín [38]. Práve sledovanie transportu rastlinných sterolov na objektivizáciu prenosu preukázalo, že koncentrácie rastlinných sterolov dosahovali v cirkulácii plodu hodnoty len asi 40 - 50 % oproti maternálnej cirkulácii [35].

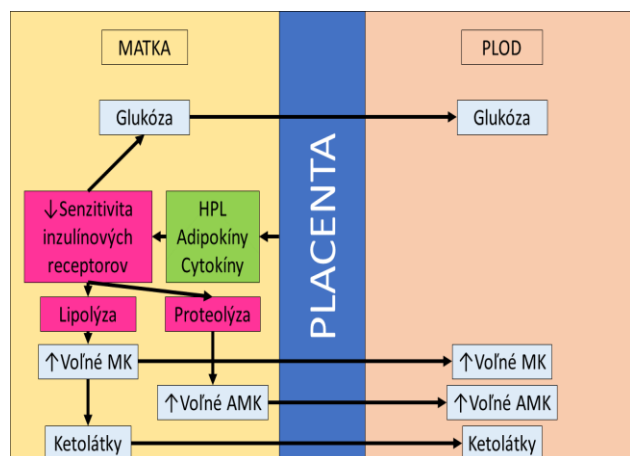
Tieto zmeny sú do veľkej miery riadené placentou ako dočasným endokrinným orgánom, ktorý vylučuje množstvo hormónov a cytokínov, pričom asi najvýznamnejším je tzv. humánný placentárny laktogén. Ten riadi prestavbu prsnej žľazy a indukuje procesy vedúce k tvorbe mlieka, no zároveň aj znižuje senzitivitu tkanív na inzulín [15]. Inzulín má totiž anabolický účinok, pri jeho absencii dochádza postupne k prevahe lipoproteínovej lipázy (LPL), následkom čoho dochádza k vzostupu hladín TAG, aj jednotlivých lipoproteínov (LDL, VLDL; pričom fyziologicky by mala stúpať aj frakcia HDL) [23].

Výrazným činiteľom ovplyvňujúcim metabolizmus lipoproteínov je aj beta-humánný choriogonadotropín (β -HCG), ktorého primárnou funkciou je zabezpečovať rast placenty [13]. V rámci metabolických účinkov ale spôsobuje zníženie senzitivity inzulínových receptorov, čo súvisí s prioritizáciou transportu glukózy pre plod, čo ale núti tkanivá materského organizmu využívať viac lipidy na krytie svojich energetických potrieb. Zároveň sa tak udržiavajú adekvátne koncentrácie lipoproteínov v sére, čo umožňuje ich následné preklopenie prostredníctvom placenty pre potreby plodu [15] (viď Obr.1).

Dyslipidémiu nepriamo podmieňujú aj ženské pohlavné hormóny – estrogény a progesterón [17]. V období mimo gravidity zodpovedajú za ukladanie lipidov najmä v oblasti bokov a zadku, pričom tento typ uskladňovania

zásobných látok prospieva fertilita [36]. Počas gravidity tento ich účinok pokračuje, pričom rôzne zdroje uvádzajú trvanie tejto „anabolickej“ fázy do 20. až 28. týždňa. Estrogén navyše redukuje mierne aktivitu hormonálne senzitívnej lipoproteín lipázy (hs-LPL), čím prispieva k zvyšovaniu sérovej koncentrácie lipidov počas gravidity [25].

Figure 1 Main characteristics of saccharides and lipids metabolism in pregnancy



Placental secretion decreases insulin receptors sensitivity progressively during pregnancy with cumulation after 20th week of gestation. The aims of these alterations are to ensure flawless transport of glucose, free fatty acids, ketone bodies and free amino acids for proliferative and energy covering purposes of foetal tissues (according to various authors)

Lipoproteín a (Lpa) je dnes jedným z preukázaných proaterogénnych lipoproteínov a je jedným z hlavných faktorov zodpovedných za rozvoj aterosklerózy, pričom jeho zvýšené koncentrácie značia popri zvýšených hladinách LDL a poklese koncentrácie HDL v sére aterogénnu dyslipidémiu [5, 40].

Lpa dosahuje všeobecne vyššie hodnoty počas gravidity a to rovnako aj počas fyziologickej gravidity, či gravidity komplikovanej preeklampiou [39]. Avšak počas diabetes mellitus v gravidite sa rovnaké zmeny nepozorovali. Uvedená diskrepancia naznačuje, že Lpa sa významným spôsobom podieľa na rozvoji hypertenzných komplikácií počas gravidity, čo korešponduje s úlohou Lpa počas aterogénnej dyslipidémie u netehotných žien [20].

Hodnotenie zmien TAG a lipoproteínov je všeobecne problematické, keďže neexistujú referenčné rámce ich sérových hladín počas fyziologickej, nekomplikovanej gravidity. Napriek tomu je ale zrejmé, že už fyziologicky prebiehajúca gravidita vykazuje určitý stupeň aterogénnej dyslipidémie, čo môže neskôr viesť spolu s ostatnými genetickými a environmentálnymi faktormi ku rozvoju patologického stavu počas gravidity [40].

Predpokladáme, že prechod od fyziologickej k patologickej dyslipidémii nie je determinovaný izolovanou koncentráciou lipidov, ale kombináciou: inzulínovej rezis-

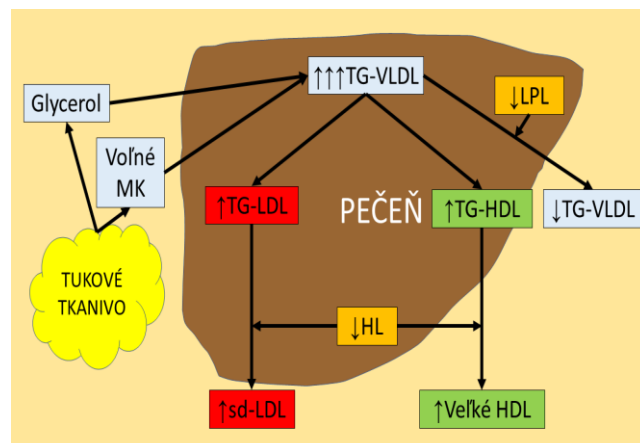
tencie, placéntarnej dysfunkcie, endoteliálnej aktivácie a aterogénnych subfrakcií lipoproteínov.

Vplyv zmien hladín lipoproteínov na rozvoj patologických stavov

Prechod z fyziologickej gravidity ku patologickej nie je ostro ohraničený, keďže každá žena, aj každé tehotenstvo môže prebiehať s drobnými odlišnosťami oproti predošlým graviditám, či iným ženám v danej vekovej alebo sociálnej skupine. Napriek pokroku v medicíne nie je stále známe, kedy dôjde ku prekročeniu kompenzačných možností organizmu, čo vedie k rozvoju komplikácií a patogenéze ochorení sprevádzajúcich graviditu, či priamo súvisiacich s tehotenstvom (tzv. gestóza) [8].

Poruchy metabolizmu lipidov sa začínajú rozvíjať omnoho skôr, než dochádza ku manifestácii prvých symptómov gestózy [15]. Typickou zmenou je hlavne diskrepancia medzi hladinami LDL a HDL cholesterolu, pričom počas gravidity (keďže placenta núti materský organizmus mobilizovať zásobné látky) by mali koncentrácie oboch lipoproteínov stúpať. Koncentrácie LDL rastú rýchlejšie, keďže LDL transportuje cholesterol potrebný pre stavbu a stabilizáciu bunkových membrán [40] (viď Obr.2).

Figure 2 Lipoproteins changes in pregnancy



Insulin resistance enhances lipolysis, thus fuelling the lipoproteins facilitation in the liver. Dropping activity of lipoprotein lipase (LPL) during the third trimester with estrogens dropping the activity of hepatic lipase (HL) mean increase in small-dense lipoproteins (sd-LDL) and large, buoyant HDL thus contributing to atherogenic lipid profile in pregnancy (according to various authors).

Hoci gravidita prirodzene predisponuje k dyslipidémii, prechod od fyziologickej k patologickej gravidite úzko súvisí s poruchami placencie a transformácie špirálovitých artérií z vysokoodporovej cirkulácie na nízkoodporovú cirkuláciu kapilárneho typu [32].

Placenta totiž predstavuje nielen metabolický orgán, ale disponuje aj bohatou endokrinnou funkciou a sekréciou viacerých hormónov ako napr. HPL, či beta-HCG, ktoré sa priamo podieľajú na zmenách v metabolizme materského organizmu a rozvoju dyslipidémie [19]. Zároveň ale produkuje veľké množstvo adipokínov a cytokínov, ktorými ovplyvňuje nielen metabo-

lizmus lipidov (a analogicky aj sacharidov), ale aj reakciu imunitného systému, čo môže viesť k rozvoju subklinického zápalového stavu nízkeho stupňa, podobnému napr. procesom pri ateroskleróze [18].

Previazanosť dyslipidémie a gestózy je dôležitá aj z hľadiska včasnej detekcie zmien hladín lipoproteínov, pretože patomechanizmus gestózy prebieha týždne pred manifestáciou ochorenia ako napr. preeklampsia, či gestačný diabetes mellitus. Mnohé charakteristiky dyslipidémie navyše prispievajú k rozvoju aterosklerózy už počas gravidity, pričom hoci ešte stále nie je objasnené, či navzájom predstavujú príčinu a následok, avšak je už preukázané, že rozvoj gestózy, najmä v druhej polovici gravidity, úzko súvisí s určitým stupňom aterosklerotických zmien, ktoré sú ale obvykle po pôrode resp. ukončení tehotenstva reverzibilné [28] (viď tab. 1).

Tabuľka 1 Rozdiely medzi parametrami počas fyziologicky prebiehajúcej gravidity a gravidity komplikovanej gestózami

Parameter	Fyziologická gravidita	Riziková gravidita
TAG	↑	↑↑
LDL	↑	↑↑↑
HDL	↑	↑ alebo ↓
TyG	↑	↑↑↑
Lp(a)	↑	↑↑

Rozhodujúcou zmenou sa stále javí nie zmena samotných parametrov, ale zmena ich pomerov, resp. súhra počas metabolizmu v gravidite (podľa viacerých autorov)

V súčasnosti stále nie je úplne objasnené, či sa jedná o príčinu alebo následok. Avšak dyslipidémia, ktorá je typická aj pre pochody aterosklerózy a spôsobuje manifestácie zníženého prietoku a kardiovaskulárne komplikácie vo vyššom veku, je preukázateľne prítomná aj počas gravidity a čím vyššia intenzita aterogénnej dyslipidémie sa vyskytuje počas gravidity, tým vyššie je riziko manifestácie rôznych gestóz ako napr. preeklampsia, či gestačný diabetes mellitus [19]. Rovnako aj prítomnosť výraznej dyslipidémie (najmä výrazný nárast koncentrácií LDL cholesterolu a pokles hodnôt koncentrácií HDL cholesterolu v sére matky) zhoršuje priebeh gestózy a môže podmieňovať napr. prechod preeklampsie (EPH gestózy – edémy, proteinúria, hypertenzia) až do eklampsie, ktorá výrazne ohrozuje život matky aj plodu a predstavuje jednu z najväznejších komplikácií počas gravidity [32].

Aterogénna dyslipidémia navyše urýchľuje dozrievanie placenty, čo jednak môže narušať správny živín pre potreby plodu a vytvárať tak bludný kruh, keď placenta v snahe plniť svoju funkciu viac kladie požiadavky na metabolizmus matky, znižuje výraznejšie senzitivitu inzulínových receptorov, čo ale vedie k zvýrazneniu dyslipidémie, ktorá následne prostredníctvom subklinického systémového zápalového stavu a generovania oxidačného stresu poškodzuje placentu [30].

Tieto zmeny vedú navyše k epigenetickým mechanizmom, ktoré napomáhajú rozvoju a ustáleniu dyslipidémie. Takéto zmeny mechanizmu expresie génov ale prechádzajú aj na plod a menia jeho metabolické nastavenie. Bolo preukázané, že aterogénna dyslipidémia a s ňou súvisiace komplikácie a gestózy výrazne zvyšujú riziko manifestácie ochorenia spojených s dysfunkciou metabolizmu ako napr. diabetes mellitus typu 2 nielen u matky (2 - 4-násobné riziko počas nasledujúcich 15 - 20 rokov po ukončení takejto gravidity oproti nekomplikovanej gravidite) ale aj u plodov z takýchto gravidít [29].

Zmeny na placente, ktoré neskôr predstavujú základ patomechanizmu rozvoja gestózy, vyplývajú aj z poruchy organizácie placentárneho rastu. Disproporcia rastu placenty môže viesť k tzv. „heavy weight“ placenty [6], ktorá napriek svojej veľkosti nemusí správne plniť svoju funkciu. Paradoxne tak môže dochádzať k nedostatočnej výžive rastúceho plodu a rozvoju intrauterinnej rastovej retardácie, ktorá preukázateľne vychádza z poruchy placentácie a rastu samotnej placenty [16]. Následkom týchto zmien sa placenta môže snažiť o napravenie nepomeru presunu živín ku plodu intenzívnejšou produkciou hormónov a látok so signalizačnou funkciou, čo prispieva k rozvoju gestózy a dotvára tak bludný kruh počas rizikovej gravidity, keď každá snaha o kompenzáciu poruchy v rámci metabolizmu vedie paradoxne k ďalšiemu zhoršeniu [33].

Ateroskleróza v tehotenstve

Ateroskleróza [4, 41] počas gravidity súvisí s niekoľkými kľúčovými zmenami. Predpokladá sa súhra niekoľkých mechanizmov:

- 1) Nedostatočná transformácia špirálovitých artérií z vysokoodporového riečiska na nízkooodporové
- 2) Endoteliálna dysfunkcia a vznik aterózy na maternálno-fetálnom rozhraní
- 3) Zmena sekrécie adipokínov a cytokínov
 - a. pokles protektívnych adipokínov napr. adiponektín a visfatín
 - b. nárast „poškodzujúcich“ napr. rezistín
 - c. preklopenie duálneho účinku signálnych látok ako napr. leptínu v prospech aterogénnej dyslipidémie

Adekvátna regulácia materského metabolizmu je navyše veľmi dôležitá aj z hľadiska dopadu aterosklerózy na plod. Proces aterosklerózy totiž začína už od útleho veku, no ukazuje sa, že v skutočnosti prvé, zvrtné štádium začínajú už počas fetálneho obdobia.

Napriek zvrtnosti týchto zmien sa preukázalo, že čím vyššie hodnoty najmä LDL cholesterolu u matky, tým výraznejšie prebiehali tieto zmeny u plodu. Tukové pružky (tzv. fatty streaks) sa u detí matiek s koncentraciami LDL cholesterolu nad 95. percentilom sa vyskytovali častejšie než u žien s nižšou intenzitou dyslipidémie [34, 22].

Placenta totiž prioritizuje nielen transport glukózy, ktorá slúži nielen na pokrývanie energetických potrieb

rastúceho plodu, ale aj tvorby súčastí potrebných pre intenzívne delenie buniek, ale zabezpečuje aj transport mastných kyselín a cholesterolu, slúžiacich na stavbu a stabilizáciu membrán [9]. Dyslipidémia počas gravidity u matky teda vychádza z fyziologického základu a patologickou sa stáva až pri prekročení kompenzačných možností nielen maternálneho, ale aj fetálneho organizmu [1].

Vznik tukových prúžkov je prirodzenou súčasťou výmeny cholesterolu medzi lipoproteínmi a cievnu stenou, respektíve tkanivami [42]. Keďže sa aj počas bežného transportu cholesterolu stane, že časť cholesterolu skončí v cievnej stene, dyslipidémia zvyšuje incidenciu vzniku tukových prúžkov, predlžuje ich trvanie a vytvára predpoklad pre ďalšiu progresiu endotelovej dysfunkcie. Výraznejšie tukové prúžky počas fetálneho obdobia (a neskôr aj v prvých rokoch života) sú spojené s vyšším rizikom včasnejšieho nástupu neskorších, manifestných štádií aterosklerózy a včasnejším nástupom ischemickej choroby srdca, rovnako tak jej akútnych, aj chronických foriem [34].

Napriek týmto zmenám, ktoré môžu viesť ku komplikáciám počas gravidity, je ale incidencia manifestných štádií aterosklerózy pomerne nízka – prejavy postihnúť koronárnych tepien („coronary artery disease“, CAD) je počas gravidity približne 0,01 - 4,1 % gravidít [7], pričom incidencia rastie najmä so zvyšujúcim sa vekom, čo odráža všeobecný trend aterosklerotických zmien. Je nutné ale podotknúť, že gravidita vo vyššom veku môže spôsobiť rozvoj tehotenskej dyslipidémie v teréne znížených kompenzačných možností organizmu a následky v podobe včasnejších štádií aterosklerózy tak môžu pretrvávajú dlhšie, čo sa môže stať podkladom intenzívnejšej aterosklerózy v neskoršom veku [27].

Komplexné prepojenie metabolizmu sacharidov a lipidov

Jednou z najaterogénnejších frakcií lipoproteínov sú tzv. malé denzné LDL častice („small-dense LDL“, sdLDL) [17]. Ich nárast a prevaha v rámci LDL frakcie, spolu so vzostupom TAG a poklesom koncentrácie HDL sú hlavnou charakteristikou rozvoja aterogénnej dyslipidémie a tieto fakty platia aj pre zmeny počas gravidity [37].

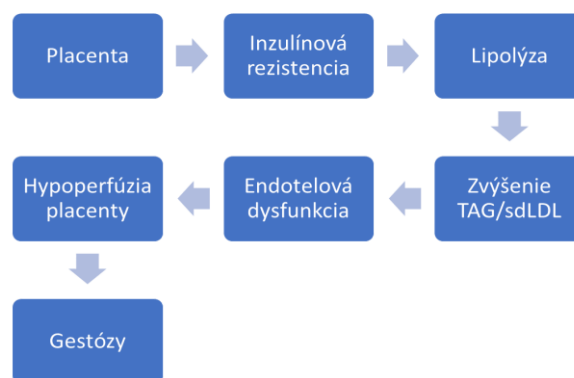
Čím vyššie hodnoty sdLDL v materskom sére, tým väčšie riziko rozvoja rôznych komplikácií ako gestóz (napríklad gestačná hypertenzia, či preeklampsia), pričom tieto zmeny sú úzko previazané aj s poruchami metabolizmu sacharidov. Výrazne vyššie sdLDL boli preukázané aj u žien s manifestným diabetes mellitus počas gravidity, čo poukazuje na nutnosť hodnotenia zmien v komplexnejšom pohľade [24].

Jedným z navrhovaných parametrov, ktoré by mohli pomôcť určiť, čo vedie k obratu pôvodne fyziologickej dyslipidémie na patologickú, by mohol byť index „triglyceridy nalačno-glykémia nalačno“ (TyG). Tento index možno vypočítať nasledovne [2]:

$$TyG = \ln \frac{(\text{triglyceridy nalačno } [mg \cdot dL^{-1}]) \times (\text{glykémia nalačno } [mg \cdot dL^{-1}])}{2}$$

Pôvodne sa jednalo o parameter, ktorý mal slúžiť na odhalenie zníženej senzitivity inzulínových receptorov (známej aj ako „inzulínová rezistencia“) pri diagnostike pre-diabetes ako štádia prechádzajúceho rozvoju diabetes mellitus typu 2. Práve ale podobné mechanizmy (znížená senzitivita inzulínových receptorov, zmeny v metabolizme glukózy, lipidov) viedli k myšlienke sledovať tento index aj počas gravidity (viď obr. 3). Momentálne ale je príliš málo publikovaných prác a „cut-off values“ pri tomto indexe sa pohybujú od 8,2 po 9,5 [11, 31, 43].

Figure 3 Summarisation of metabolism changes in pregnancy



Placenta alters the metabolism changes mainly via inducing insulin resistance which then promotes lipolysis. Results are elevated triglycerides and small-dense LDL particles concentration aggravating endothelial dysfunction. Next step is decreased perfusion leading to hypoperfusion of placenta, possibly sparking the gestoses pathomechanism trigger (according to various authors)

Diskusia

Články a práce boli vybrané hlavne z databázy PubMed a cez Google Scholar, pričom prehľad sa zameriaval hlavne na najnovšie poznatky v oblasti aterogénnej dyslipidémie počas gravidity a jej vplyv na rozvoj gestóz.

V súčasnosti totiž síce gynekológovia môžu analyzovať lipidový profil (TG, aj cholesterol a jeho frakcie počas gravidity), v praxi sa to ale bežne nevykonáva. Jedným z dôvodov je aj to, že neexistujú jednoznačné kritériá na určenie patologických hodnôt, respektíve, to, čo by sme u žien mimo gravidity považovali za patologické [17].

Toto je aj celkovo najväčšia slabina prehľadu, že napriek novým publikovaným prácam je náročné nájsť presné hranice a intervaly, keď už dyslipidémia vedie k aterosklerotickým zmenám, ktoré vedú ku zhoršovaniu placéntarnej perfúzie a následne „kompenzačne“ k rozvoju gestačnej hypertenzie, eventuálne k preeklampsii [26].

Väčšina prác sa navyše zameriava na nekomplikované gravidity, teda tie, ktoré nevykazovali známky hypertenzie alebo iného syndrómu (ako napr. diabetes mellitus) a sledovali rozvoj gestóz, sprevádzaných zvrtnými štá-

diami aterosklerózy s placentárnou sekréciou ako hlavným vplyvom [40, 41].

Všeobecne je známe, že hypertenzia alebo poruchy metabolizmu vedú k akcentácii aterosklerotických zmien, súběžne so stupňujúcou sa endotelovou dysfunkciou [3]. Chronické zápalové reakcie navyše môžu ovplyvniť mnohé procesy v organizme, vrátane transformácie špirálovitých artérií matrice na nízkodporové riečisko kapilárneho charakteru [14].

Správna funkcia endotelu je v tomto procese kľúčová, stále ale nie je uspokojivo popísaná, do akej miery za jej rozvoj endotelovej dysfunkcie môže porucha rozvoja placenty a do akej už preexistujúce zmeny v materskom organizme, ak má žena hypertenziu počas otehotnenia. Práve kvôli tomuto sa obvykle tieto štúdie nevykonávajú prospektívne, ale pacientky sú hodnotené v rámci retrospektívnych štúdií, čo neumožňuje zatiaľ nahromadiť relevantné počty probandiek a uspokojivo odlišiť vplyv tehotenstva na rozvoj gestózy, najmä pri pacientkách s preexistujúcou hypertenziou [13].

Práve preto je dôležité začať pozeráť na metabolizmus materského organizmu komplexne a začať postupne testovať a zavádzať parametre, ktoré by hodnotili aterogénnu dyslipidéu ako súčasť celku. Index TyG sa ukazuje ako sľubný parameter, avšak sledovanie jeho hodnôt počas gravidity zatiaľ prinieslo len veľmi málo publikovaných prác a preto nie je v súčasnosti možné stanoviť referenčné hladiny pre fyziologicky prebiehajúcu graviditu a pre graviditu komplikovanú rozvojom gestózy [43].

Preto, napriek mnohým sľubným publikovaným prácam, je stále nemožné presne popísať body a zmeny vedúce k rozvoju gestózy. Nie je totiž presne a uspokojivo preukázané, či štatisticky významné výsledky sú príčinou alebo len sprievodným javom, ktorý reflektuje rozvoj gestózy. To isté platí aj o aterogénnej dyslipidémii a reverzibilných štádiách aterosklerózy rozvíjajúcich sa počas gravidity. Objasnenie týchto skutočností môže prispieť k efektívnejšej integrácii nových parametrov do medicíny a zlepšiť či už predikciu alebo diagnostiku a liečbu gestačnej hypertenzie, respektíve preeklampsie [10].

Návrh a sledovanie ďalších indexov a multiparametrických modelov zahŕňajúcich aj rizikové frakcie ako napríklad sdLDL či lipoproteín a počas gravidity by mohol priniesť nové poznatky a objasnenie komplexných procesov, avšak na to je nutné prekonať ešte jednu výzvu, ktorej čelia štúdie počas gravidity. Práve tehotenstvo predstavuje aj legislatívne úskalia a takisto nie všetky gravidné ženy sú ochotné vstupovať do takýchto štúdií a to aj v prípadoch, keď je invazivita procedúr minimálna (nepresahuje výrazne bežnú záťaž počas vedenia poradi – napríklad odber o jednu skúmavku plnej krvi navyiac oproti štandardnému odberu počas poradi) [17].

Rovnako by bolo vhodné sledovať aj zmeny na cievnej stene počas gravidity, v súčasnosti by ale takéto štúdiá zrejme neprešli cez schvaľovanie etických komisií a mala by problém vyhovieť princípom GCP (správna klinická prax - „good clinical practice“), i keď sa domnievame, že

možno práve v týchto léziách by mohla ležať odpoveď, ktorá oddeľuje fyziologickú nekomplikovanú graviditu od tej, komplikovanej gestózou. Po objasnení týchto procesov by sa potom mohlo pristúpiť k hodnoteniu aj multifaktálnych gravidít, či gravidít po technikách asistovanej reprodukcie, ktoré sú dnes z týchto štúdií vylučované (v rámci exkluzných kritérií s cieľom zjednodušiť hodnotenie celého patomechanizmu) [5].

Pre zlepšenie interpretácie by bolo vhodné stanoviť referenčné rámce pre hladiny TAG, či lipoproteínov, pretože je možné ich v súčasnosti stanovovať počas gravidity, ale problémom je práve ich interpretácia, čo vedie k tomu, že sa im gynekológovia vedúci poradňu radšej vyhnú. Bolo by vhodné zaradiť aj komplexné parametre hodnotiace celý metabolizmus (ako spomínaný index TyG), tie sú ale ešte iba v počiatočných štádiách implementácie do hodnotenia stavu metabolizmu počas gravidity. Preto, napriek ich potenciálu, je zatiaľ nemožné z nich vyvodzovať preventívne, či diagnostické závery.

Záver

Na rozdiel od dyslipidémie z dôvodu dysfunkcie metabolizmu ako je obezita, či metabolický syndróm, je zmeny koncentrácií lipoproteínov počas gravidity fyziologicky podmienená potrebami rastúceho plodu a hormonálnou sekréciou dočasného endokrinného orgánu – placenty.

Gravidita má hypoglykemizujúci charakter a v snahe maximálne zefektívniť transport glukózy k rastúcemu plodu, placenta cielene napomáha zníženiu senzitivity inzulínových receptorov u matky, čo nevyhnutne vedie k zvýšenej lipolýze a mobilizácii mastných kyselín, ktoré sú následne mobilizované v pečeni beta-oxidáciou (pod kontrolou glukagónu). Takýto obrat mastných kyselín navyše generuje ketolátky, ktoré dokáže nielen materský organizmus, ale aj plod využiť ako záložný zdroj energie pre svoje bunky.

Tvorba nových buniek nevyhnutne vyžaduje aj adekvátne dodávky lipidov a cholesterolu na stavbu a stabilizáciu bunkových membrán. Počas fyziologickej gravidity tak dochádza nielen k vzostupu koncentrácie celkového cholesterolu, ale najmä LDL-cholesterolu, ktorý obvykle býva sprevádzaný vzostupom hladín aj HDL-cholesterolu (ktorého funkcia je vychytávanie prebytočného, čo esterifikovaného cholesterolu z cievnej steny), čo udržiava síce intenzívnejší transport cholesterolu k tkanivám plodu, ale zároveň aj chráni cievnu stenu matky a predchádza rozvoju aterosklerózy do manifestných štádií (napr. ateróm, fibroateróm, či kalcifikácia plátu) počas gravidity.

Hranica medzi fyziologickou graviditou a graviditou komplikovanou gestózami, či komplikáciami z dôvodu dyslipidémie je stále veľmi neostrá. Jedným z parametrov s potenciálom oddeliť patológiu od fyziológie je práve Lpa, ktorý rastie aj počas fyziologickej prebiehajúcej gravidity (dokonca v rozmedzí od 10. do 35. týždňa gravidity môže zdvojnásobiť svoje koncentrácie). Práve Lpa sa považuje za jeden z najaterogénnejších prvkov dyslipidémii a to vrátane tej gestačnej.

Najnovšie trendy ale poukazujú na nutnosť hodnotenia dyslipidémie počas gravidity ako súčasť celku, čiže hodnotenia aj v súvislosti s ukazovateľmi metabolizmu sacharidov (najmä glukózy). Stúpajúce hodnoty indexu triglyceridy-glykémia nalačno korelujú významne s rizikom rozvoja gestóz ako je preeklampsia a gestačná hypertenzia a to aj v prípadoch, keď izolovanie glykémia nalačno alebo triglyceridy nemuseli určiť zvýšené riziko rozvoja spomínaných gestóz.

Literatúra

- Adank, M.C., Benschop, L., Kors, A.W. et al.: Maternal lipid profile in early pregnancy is associated with foetal growth and the risk of a child born large-for-gestational age: a population-based prospective cohort study. *BMC Med.* 18, 2020, (1):276. doi: 10.1186/s12916-020-01730-7.
- Alizargar, J., Hsieh, N.C., Wu, S.F.V.: The correct formula to calculate triglyceride-glucose index (TyG). *J. Pediatr Endocrinol Metab.* 33, 2020, (7):945-46.
- Baumfeld, Y., Novack, L., Wiznitzer, A. et al.: Pre-Conception Dyslipidemia Is Associated with Development of Preeclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS one*, 10, 2015, (10):e0139164. doi: 10.1371/journal.pone.0139164.
- Burke, S.D., Karumanchi, S.A.: Spiral Artery Remodeling in Preeclampsia Revisited Hypertension. 62, 2013, (6):1013-1014. doi: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.113.02049.
- Corral, P., Matta, M.G., Aguilar-Salinas, C. et al.: Lipoprotein(a) throughout life in women. *Am J Prev Cardiol.* 20, 2024, 100885. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100885.
- Dahlstrøm, B. et al.: Placenta weight in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 87, 2008, (6):608-11.
- Dey, M., Sahoo, I., Chawla, S. et al.: Pregnancy with prior coronary artery disease: Specific concerns. *Med J Armed Forces India.* 76, 2018, (1):109-11. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.11.006.
- Dunietz, G.L., Holzman, C., Lyu, X. et al.: Maternal Lipids in Pregnancy and Later Life Dyslipidemia: The POUCHmoms Longitudinal Cohort Study. *BJOG.* 132, 2025, (2):212-19. doi: 10.1111/1471-0528.17975.
- Edison, R.J., Berg, K., Remaley, A. et al.: Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics.* 120, 2007, (4):723-33. doi: 10.1542/peds.2006-1939.
- Emet, T., Ustüner, I., Güven, S.G. et al.: Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Arch. Gynecol. Obstet.* 288, 2013, (1):49-55. doi: 10.1007/s00404-013-2750-y.
- Gurza, G., Martínez-Cruz, N., Lizano-Jubert, I. et al.: Association of the Triglyceride–Glucose Index During the First Trimester of Pregnancy with Adverse Perinatal Outcomes. *Diagnostics (Basel).* 15, 2025, (9):1129. doi: 10.3390/diagnostics15091129.
- Hubková, B., Brenišin M., Birková A., Rácz O.: Zmeny v lipoproteínovom zložení séra v preeklampsii. *Ateroskleróza* 25, 2021, (3-4):1-6.
- Kampmann, U., Knorr, S., Fuglsang, J. Ovesen, P.: Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res.* 2019, 5320156. doi: 10.1155/2019/5320156.
- Keitaanpää, N., Tyrmi, J.S., Toivonen, E. et al.: Impact of Preeclampsia Duration on Long-Term Cardiovascular Disease Risk. *Hypertension.* 83, 2026, (2):e25054. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.125.25054.
- Kosmas, C.E. et al.: Lipid Profile and Management of Dyslipidemias in Pregnancy. *J Cardiovasc Dev Dis.,* 12, 2025, (11):445. doi: 10.3390/jcdd12110445.
- Kyllo, H.M., Wang, D., Lorca, R.A. et al.: Adaptive responses in uteroplacental metabolism and fetoplacental nutrient shuttling and sensing during placental insufficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 324, 2023, (6):E556-E568. doi: 10.1152/ajpendo.00046.2023.
- Lewek, J., Banach, M.: Dyslipidemia Management in Pregnancy: Why Is It not Covered in the Guidelines? *Curr Atheroscler Rep.* 24, 2022, (7):547-56. doi: 10.1007/s11883-022-01030-w.
- Liu, Y.H., Zheng, L., Cheng, Ch. et al.: Dietary inflammatory index, inflammation biomarkers and preeclampsia risk: a hospital-based case-control study. *Br J Nutr.* 129, 2023, (9):1528-536. doi: 10.1017/S0007114522001489.
- Maieran, S.M., Mikhailidis, D.P., Toth, P.P. et al.: The potential role of statins in preeclampsia and dyslipidemia during gestation: a narrative review. *Expert Opin Investig Drugs.* 27, 2018, (5):427-35. doi: 10.1080/13543784.2018.1465927.
- Makvandi, S., Karimi, L., Larki, M. et al.: Lipoprotein(a) in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 92, 2025, 161-79. doi: 10.1016/j.pcad.2025.07.012.
- Markovitz, A.R., Haug, E.B., Horn, J. et al.: Does pregnancy alter life-course lipid trajectories? Evidence from the HUNT Study in Norway. *J Lipid Res.* 59, 2018, (12):2403-412. doi: 10.1194/jlr.P085720.
- Mauri, M., Calmarza, P., Ibarretxe, D. et al.: Dyslipidemias and pregnancy, an update. *Clin Investig Arterioscler.* 33, 2021, (1):41-52. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.002.
- Nasioudis, D., Doulaveris, G., Kanninen, T.T.: Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol.,* 71, 2019, (2):155-62. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04330-7.
- Ogura, K., Miyatake, T., Fukui, O. et al.: Low-density lipoprotein particle diameter in normal pregnancy and preeclampsia. *J Atheroscler Thromb.* 9, 2002, (1):42-7. doi: 10.5551/jat.9.42.

25. Palin, S.L., McTernan, P.G., Anderson, L.A. et al.: 17 β -estradiol and anti-estrogen ICI:Compound 182,780 regulate expression of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase in isolated subcutaneous abdominal adipocytes. *Metabolism*, 52, 2003, (4):383-88. doi: 10.1053/meta.2003.50088.
26. Preda, A., Preda, S-D., Mota, M. et al.: Dyslipidemia in Pregnancy: A Systematic Review of Molecular Alterations and Clinical Implications. *Biomedicines*. 12, 2024, (10):2252. doi: 10.3390/biomedicines12102252.
27. Ranthe, M.F., Andersen, E.A.W., Wohlfahrt, J. et al.: Pregnancy Loss and Later Risk of Atherosclerotic Disease. *Circulation*. 127, 2013, (17):1775-782. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000285.
28. Raventós, A. et al.: Severe Hypertriglyceridemia in Pregnancy: Clinical Approach and Management Strategies. *JCEM Case Rep*. 31 2025, luaf253.
29. Shih, Y.H., Yang, C.Y., Lung, C.C.: Long-term risk of diabetes following hypertensive disorders of pregnancy: A retrospective cohort study. *World J Diabetes*. 16, 2025, (6):105080. doi: 10.4239/wjd.v16.i6.105080.
30. Shrestha, D., Workalemahu, T., Tekola-Ayele, F.: Maternal dyslipidemia during early pregnancy and epigenetic ageing of the placenta. *Epigenetics*. 14, 2019, (10):1030-1039. doi: 10.1080/15592294.2019.1629234.
31. Souleymane, T. et al.: Contribution of the Triglycerides-Glucose Index (TyG) in the Assessment of Insulin Resistance in Pregnant Women During an OGTT Test. *Adv Biochem*. 12, 2024, 92-8.
32. Staff, A.C., Fjeldstad, H.E., Fosheim, I.K. et al.: Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 226, 2022, (25):S895-S906.
33. Sundaram, M.T. et al. Predictive Performance of Hypertensive Disorders of Pregnancy Gestosis Score for Preeclampsia: A Retrospective Case-Control Study. *J South Asian Fed Obstet Gynaecol*. 17, 2025, S141-S146.
34. Versmissen, J. Botden, I.P.G., Huijgen, R., Oosterveer, D.M. et al.: Maternal inheritance of familial hypercholesterolemia caused by the V408M low-density lipoprotein receptor mutation increases mortality. *Atherosclerosis*. 219, 2011, (2):690-93.
35. Vuorio, A.F., Miettinen, T.A., Turtola, H. et al.: Cholesterol metabolism in normal and heterozygous familial hypercholesterolemic newborns. *J. Lab. Clin. Med.*, 140, 2002, (1):35-42. doi: 10.1067/mlc.2002.125214.
36. Wang, X., Zhu, R., Han, H., Jin, J.: Body Fat Distribution and Female Infertility: a Cross-Sectional Analysis Among US Women. *Reprod Sci*. 30, 2023, (11):3243-3252. doi: 10.1007/s43032-023-01280-2.
37. Wild, R., R K Edwards, R.K., Zhao, D. et al.: Highly Atherogenic Lipid Particles are Associated with Preeclampsia After Successful Fertility Treatment for Obese Women who have Unexplained Infertility *Reprod Sci*. 30, 2023, (8):2495-502.
38. Wild, R., Feingold, K.R.: Effect of Pregnancy on Lipid Metabolism and Lipoprotein Levels. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000- (aktualizované 2023-03-03, dostupné online 2025-10-13).
39. Wolfe, E. et al.: Elevated Serum Small Dense Low Density Lipoprotein Cholesterol and Lipoprotein(a) Levels in Preeclampsia. *J Clin Lipidol*. 18, 2024, e498-e499.
40. Yao, M., Xiao, Y., Yang, Z. et al.: Identification of Biomarkers for Preeclampsia Based on Metabolomics. *Clin Epidemiol*. 14, 2022, 337-60. doi: 10.2147/CLEP.S353019.
41. Yao, J.V., Wang, B., Ganes, A. et al.: Subclinical atherosclerosis in women after pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 112, 2026, (9):473-79. doi: 10.1136/heartjnl-2024-325493.
42. Zeng, Y. et al. Stacked human aortic endothelial cells induce atherosclerotic fatty streaks and release proinflammatory cytokines and chemokines. *Mech. Biol. Med*. 4, 2026, 100192.
43. Zhao, X., et al.: The association between triglyceride-glucose index with gestational diabetes mellitus in pregnant women: a cohort study among Chinese women. *Front. Med. (Lausanne)*. 13, 2026, 1541290. doi: 10.3389/fmed.2026.1541290.

DYSLIPIDAEMIA IN PREGNANCY - A DIVISION BETWEEN PHYSIOLOGY AND PATHOLOGICAL PREGNANCY

Brenišin M., Szabóová D.

Introduction Dyslipidaemia is a natural phenomenon accompanying pregnancy. This adaptive change, which strongly resembles atherogenic conditions in atherosclerosis in women outside of pregnancy, is based on the need to cover the energy needs of the foetus and at the same time provide building material for the needs of high-mitotic activity typical tissues. Nonetheless, it is a significant factor in the development of various gestoses such as gestational hypertension or preeclampsia.

Aim To summarize the latest literature and try to briefly outline the boundary between physiological and pathological circumstances within dyslipidaemia during pregnancy

Results and discussion the main factors in the development of dyslipidaemia during pregnancy are mainly the development of the placenta and the secretion of hormones and substances with a signalling nature. Another important factor is the correct transformation of the spiral arteries of the uterus into a low-resistance riverbed. Despite advances in medicine, changes leading to pathological pregnancy remain still unclear. So far, the most significant changes are the increase in LDL concentrations and small dense LDL especially, the decrease in HDL (physiologically also increase with the course of pregnancy is expected). Dyslipidaemia during pregnancy has an atherogenic character and reversible stages of atherosclerosis (e.g., fatty streaks) occur during pregnancy, including in the foetal circulation. However, attention is increasingly focused on the comprehensive assessment of metabolism (indexes associated with fasting glycemia such as TyG – tri-glycerides + fasting glycemia) and molecular pathological mechanisms

Key words: atherosclerosis, gestosis, dyslipidaemia, LDL, HDL

<https://doi.org/10.33542/ATE2026-12-7>

Článok vznikol v rámci projektu VEGA 1/0630/26.

Žiadny z autorov nemá potencionálny konflikt záujmov.

MUDr. Marek Brenišin, PhD.
Ústav patologickej fyziológie UPJŠ LF
Trieda SNP 1
04011 Košice
E-mail: marek.brenisin@upjs.sk