

UDK 615 (497.11)

ISSN 0004-1963 (Štampano izd.)
ISSN 2217-8767 (Online)

ARHIV ZA FARMACIJU

Godina 66

Broj 5

Beograd, 2016.

ČASOPIS SAVEZA
FARMACEUTSKIH
UDRUŽENJA SRBIJE

5/2016

SADRŽAJ – CONTENTS

Pregledni radovi – Review articles

- Daniela Ardalić, Aleksandra Stefanović, Slavica Spasić, Aleksandra Zeljković, Jelena Vekić, Vesna Spasojević-Kalimanovska, Zorana Jelić-Ivanović, Vesna Mandić-Marković, Željko Miković, Nikola Cerović 191

Lipidni status fiziološke nekomplikovane trudnoće

Lipid status in physiological non-complicated pregnancy

Stručni radovi – Professional papers

- Marin M. Jukic, Vesna Pešić 207

Are adult neurogenesis and glucocorticoid signaling missing links between stress and depression?

Da li su adultna neurogeneza i glukokortikoidna signalizacija spona između stresa i depresije?

- Ljiljana Đekić, Marija Primorac 217

Farmaceutsko-tehnološki aspekti terapijskih sistema za hormonsku kontracepciju

Pharmaceutical-technological aspects of therapeutic systems for hormonal contraception

- Dušan Antić 239

Pseudoefedrin - potencijalni rizik od dopinga u sportu

Pseudoephedrine - a potential risk of doping in sport

Prilozi – Contributions

- Izveštaj sa 66. simpozijuma Saveza farmaceutskih udruženja Srbije 249

Lipidni status fiziološke nekomplikovane trudnoće

**Daniela Ardalić¹, Aleksandra Stefanović², Slavica Spasić²,
Aleksandra Zeljković², Jelena Vekić²,
Vesna Spasojević-Kalimanovska², Zorana Jelić-Ivanović²,
Vesna Mandić-Marković¹, Željko Miković¹, Nikola Cerović¹**

¹ Ginekološko-Akušerska klinika „Narodni front”, Kraljice Natalije 62,
Beograd, Republika Srbija

² Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet, Katedra za medicinsku biohemiju,
Vojvode Stepe 450, Beograd, Republika Srbija

Autor za korespondenciju: Daniela Ardalić, danielaardalic@gmail.com

Kratak sadržaj

Specifično izmenjen lipidni profil i fiziološka hiperlipidemija tokom trudnoće smatraju se esencijalnim za normalan ishod trudnoće i razvoj fetusa, a upravo ova specifičnost promena parametara lipidnog profila otvara pitanja njihove potencijalne proaterogenosti tokom trudnoće i uticaja na rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu žene. Takođe se ispituje i povezanost izmenjenog lipidnog profila tokom trudnoće sa razvojem komplikacija u trudnoći, pre svega sa razvojem gestacijskog dijabetesa, hipertenzije i preeklampsije. Posredovanjem holesterol estar transportnog proteina (CETP), čija aktivnost raste sredinom trudnoće, dolazi do izmene triglicerida i holesterola između lipoproteinskih čestica vrlo niske gustine (VLDL) i lipoproteinskih čestica male gustine (LDL) ili lipoproteinskih čestica velike gustine (HDL), tako da dolazi do povećanog nakupljanja triglicerida u LDL i HDL česticama, pri čemu one postaju manje i gušće, i kao takve imaju veći proaterogeni potencijal, što sve ukazuje i na proaterogeni potencijal trudnoće, posebno ukoliko se ona ponavlja više puta tokom života. Da bi se optimizirao prediktivni kapacitet lipidnog profila tokom trudnoće preporučuje se određivanje lipidnih indeksa.

Ključne reči: trudnoća, lipidni profil, lipidni indeksi, LDL i HDL subklase

Uvod

Metabolizam lipida smatra se esencijalnim za normalan ishod trudnoće i razvoj fetusa. Tokom trudnoće dešavaju se odgovarajuće metaboličke promene koje dovode do izmenjenog lipidnog profila, tako da većina trudnica do kraja trudnoće razvije specifičan lipidni profil koji se kod zdravih negravidnih žena smatra proaterogenim (1). U poslednje vreme sve veći je broj studija koje se bave istraživanjem eventualne povezanosti ovako izmenjenog lipidnog profila u trudnoći i razvoja kardiovaskularne bolesti majke u kasnijem životnom dobu. Neke od njih su pokazale da postoji povezanost između broja trudnoća tokom života žene i razvoja kardiovaskularne bolesti u kasnijem životnom dobu. Potrebe za ovako specifično izmenjenim lipidnim profilom nastaju kao posledica specifične uloge pojedinih lipidnih komponenti. Naime, masne kiseline su važan izvor energije i važan element u sintezi ćelijskih membrana, dok je holesterol važan za sintezu steroidnih hormona, a takođe i ćelijskih membrana (2,3). Nakon prvih 10 nedelja trudnoće serumski trigliceridi su za oko 20% viši kod trudnica u odnosu na negravidne žene (2-4), a do termina porođaja dosežu vrednosti i do tri puta veće u odnosu na negravidne žene. Drugi serumski lipidi (holesterol, fosfolipidi, masne kiseline) takođe rastu tokom trudnoće, ali u manjoj meri (2,3).

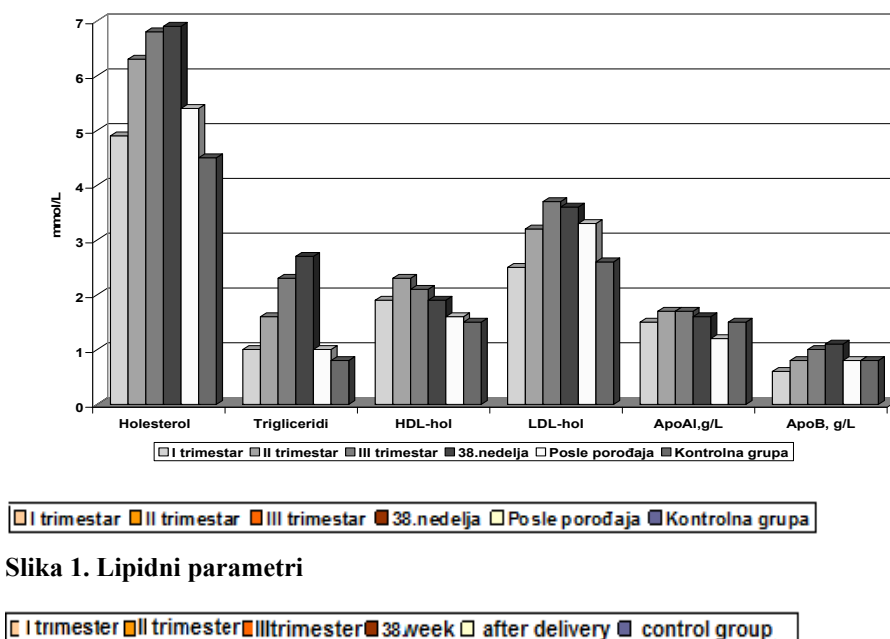
Fiziologija metaboličkih promena lipidnih parametara u trudnoći

Metabolizam lipida u trudnoći sastoji se od dve faze, anaboličke i kataboličke. Za vreme anaboličke faze trudnoće u prvom i drugom trimestru, dolazi do akumulacije masti u masnom tkivu trudnice kao posledica povećanog broja insulinskih receptora u adipoznom tkivu (1). Hiperfagija, koja se javlja u trudnoći, osigurava dovoljan unos supstrata putem hrane i tako podržava stvaranje depoa masti, koji je potreban za normalan tok trudnoće i razvoj fetusa. Progesteron i kortizol takođe deluju u pravcu podržavanja depoa masti, pospešujući lipogenezu i suprimirajući lipolizu (3,4). Dakle, postoji niz mehanizama koji omogućavaju akumulaciju masti u ranoj trudnoći, pripremajući telo trudnice za složenije metaboličke zahteve kasne trudnoće, ali i za predstojeći porođaj i laktaciju.

U anaboličkoj fazi trudnoće smanjena je aktivnost hepatične lipaze (HL), a posredovanjem holesterol estar transportnog proteina (CETP), čija aktivnost raste sredinom trudnoće, dolazi do izmene triglicerida i holesterol estara između lipoproteina vrlo niske gustine (VLDL) i lipoproteina niske gustine (LDL) ili lipoproteina visoke gustine (HDL), tako da dolazi do povećanog nakupljanja triglicerida u LDL i HDL česticama, pri čemu one postaju manje i gušće, i kao takve imaju veći proaterogeni potencijal. S obzirom da većina trudnica tokom fiziološke trudnoće razvije lipidni profil koji se kod zdravih negravidnih žena može smatrati proaterogenim, postavlja se pitanje potencijalne proaterogenosti trudnoće i njenog uticaja na povećani rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti (KVB) u kasnijem životu žene.

Pojedine studije pokazale su pozitivnu korelaciju između broja trudnoća i rizika za razvoj KVB u kasnijem životu, precizirajući da su žene koje su imale pet i više trudnoća imale veću incidencu oboljevanja od KVB u odnosu na žene koje su imale jednu ili dve trudnoće tokom života. Ove studije su rađene u populaciji žena nacionalnih kultura Irana i Turske, gde je uobičajeno da žene imaju upravo veći broj trudnoća tokom reproduktivne dobi (5-7). Ove žene imaju i veću prevalencu oboljevanja od dijabetesa u kasnijem životnom dobu (8). Ispitivanje koje je sprovedeno na našoj populaciji zdravih trudnica pokazalo je upravo specifičnosti lipidnog profila tokom fiziološke nekomplikovane trudnoće koji se kreće u pravcu proaterogenosti (Slika 1).

Pokazalo se da ukupan holesterol i trigliceridi rastu značajno već u ranoj trudnoći u poređenju sa vrednostima negravidnih žena, a dalje rastu značajno tokom cele trudnoće, tako da do kraja trudnoće holesterol poraste za oko 30%, a trigliceridi beleže rast do kraja trudnoće skoro tri puta (9), što je u skladu sa rezultatima drugih studija (10,11).



Slika 1. Lipidni parametri

Figure 1. Lipid parameters

Vrednosti LDL- i HDL-holesterola takođe se menjaju tokom trudnoće, tako da LDL holesterol značajno raste u drugom trimestru i dalje do kraja trudnoće, kada je vrednost viša za 30% u odnosu na početak trudnoće, dok vrednosti apolipoproteina AI (ApoAI) i apolipoproteina B (ApoB) tokom trudnoće uglavnom prate vrednosti lipoproteinskih čestica u čijem sastavu se nalaze (9).

Specifična karakteristika ovako izmenjenog lipidnog profila tokom fiziološke trudnoće jeste povećanje vrednosti HDL holesterola koji ima ateroprotektivno dejstvo (1,5,12). Ova karakteristika čini različitom hiperlipidemiju fiziološke trudnoće od patološke dislipidemije koja je odgovorna za razvoj ateroskleroze, što ukazuje na različite mehanizme odgovorne za razvoj ateroskleroze i one koji balansiraju hiperlipidemiju tokom fiziološke trudnoće. Međutim, činjenica je da HDL tokom trudnoće raste i doseže svoj maksimum u drugom trimestru, ali dalje prema kraju trudnoće, kada se porast proaterogenih komponenti i dalje dešava (holesterol, trigliceridi, ApoB, LDL), vrednost HDL-a ne raste, već ostaje približna nivou drugog trimestra, čak sa tendencijom blagog pada vrednosti, a to može značiti i njegovu smanjenu antioksidativnu i antiinflamatornu funkcionalnost, što bi dalje svakako trebalo ispitati. To sve ukazuje na verovatnoću postojanja drugih adaptibilnih i zaštitnih mehanizama koji se uključuju u periodu odmakle trudnoće. S druge strane, taj period je ipak ograničenog i kratkog trajanja da bi kod zdravih žena očuvanih adaptibilnih odgovora prouzrokovao značajnije probleme. Međutim, iz svega navedenog proizilazi pitanje da li bi trudnoća, ukoliko se ponavlja više puta tokom života, imala kumulativni efekat na iscrpljivanje zaštitnih mehanizama i time posledično vodila te žene ka povećanom riziku i oboljevanju od kardiovaskularnih bolesti. Tome u prilog idu i vrednosti lipidnih parametara posle porođaja, koje su pokazale da se nakon porođaja izmenjen lipidni profil održava još neki duži period, a koji prema pojedinim studijama može iznositi i do godinu dana i više (6). Ispitivanja sprovedena u Izraelu su takođe pokazala da vrednost HDL-a u kumulativnim učincima većeg broja trudnoća ostaje trajno niža, što takođe predstavlja rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu žene (6).

Lipidni indeksi

Iako, dakle, HDL-holesterol tokom trudnoće raste, dobijeni rezultati pokazuju da u odmakloj trudnoći, u momentu stagnacije vrednosti HDL holesterola koji ima ateroprotektivno dejstvo, LDL-holesterol svojim daljim rastom u istom periodu postaje dominantna strana ovog odnosa. Da bi se poboljšao prediktivni kapacitet ovako specifično izmenjenog lipidnog profila za razvoj kardiovaskularne bolesti, preporučuje se određivanje lipidnih indeksa (ApoAI/ApoB, Hol/HDL-hol, LDL/HDL-hol, TG/HDL-hol, AIP). Lipidni indeksi određeni iz lipidnog profila određenog u našoj populaciji trudnica rastu tokom trudnoće što pokazuje kretanje lipidnog statusa ka proaterogenom (9). Uočeno je da vrednost indeksa ApoAI / ApoB opada tokom trudnoće, što je opet pokazatelj rasta komponenti LDL lipoproteina. Među njima najinteresantniji je aterogeni indeks plazme [$AIP = \log(Tg / HDL)$], a njegova vrednost preko 0,5 predložena je kao cut-off vrednost koja ukazuje na aterogeni rizik (1,13). Kod zdravih trudnica naše populacije ova vrednost ne prelazi 0,2 (9). Budući da su visoke vrednosti triglicerida

povezane sa gestacijskim dijabetesom, a HDL-holesterol se ne menja značajno tokom trudnoće, čak i kod gestacijskog dijabetesa, smatra se da bi AIP mogao biti i dobar prediktor dijabetesa u trudnoći (14). Takođe je konstatovano da postoji značajna povezanost između visoke vrednosti odnosa LDL / HDL-hol u ranoj trudnoći i prevremenog porođaja (15). Pojedini autori smatraju da su indeksi Hol/HDL-hol i TG/HDL-hol dobri pokazatelji distribucije HDL subklasa, odnosno njihov istovremeni porast može biti pokazatelj kretanja HDL subklasa prema manjim česticama, što ukazuje na slabost reversnog transporta holesterola (16). Iz svega proizilazi da lipidni indeksi mogu biti pokazatelj značajnih informacija za praćenje toka trudnoće, a čini ih interesantnim posebno činjenica što se za njihovo određivanje koriste rutinske laboratorijske metode.

S obzirom da vrednosti lipidnih parametara tokom trudnoće idu u pravcu proaterogenosti, a tome u prilog govore i lipidni indeksi, da bi se dalje ispitao nivo proaterogenosti ovako izmenjenog lipidnog profila, u našoj populaciji trudnica određena je veličina LDL i HDL lipoproteinskih čestica gradijent gel elektroforezom, kao i procentualna zastupljenost pojedinih subfrakcija tokom trudnoće (Tabela I i II) (9,17).

Remodeliranje LDL i HDL lipoproteinskih čestica tokom fiziološke nekomplikovane trudnoće

Napredovanje trudnoće povezano je sa promenama u distribuciji LDL i HDL lipoproteinskih subklasa, a pravi mehanizam ovih varijacija još uvek nije jasan (18). Naime, povećanje koncentracije triglicerida u plazmi trudnica odgovara akumulaciji VLDL lipoproteina, kao posledica njihove povećane sinteze indukovane od strane estradiola s jedne strane, a sa druge, njihovog smanjenog uklanjanja iz cirkulacije zbog smanjene aktivnosti enzima hepatične lipaze (HL) i lipoproteinske lipaze (LPL). Ovakva visoka akumulacija VLDL čestica dovodi do prenosa triglicerida na LDL i HDL čestice u zamenu za holesterol estere, posredstvom enzima holesterol estar transportnog proteina (CETP), čija aktivnost tokom trudnoće raste. Konačni rezultat ovih pomenutih procesa jeste akumulacija triglicerida u LDL i HDL česticama čime one postaju manje i gušće. LDL čestice su heterogene i sadrže subfrakcije različite veličine i gustine, koje se na osnovu gustine mogu razdvojiti u fenotip A i B. Fenotip A je karakterisan česticama koje su veće (LDL1 i LDL2), a fenotip B čine čestice koje su manje i gušće (LDL3 i LDL4). Veće čestice dominiraju kod zdravih mladih žena generativne dobi, dok se manje čestice češće nalaze kod žena nakon menopauze, a i tokom trudnoće kreću se u pravcu manjih i gušćih čestica. Lipidi u malim gustim LDL česticama su osetljiviji na oksidativnu modifikaciju u poređenju sa LDL česticama normalne gustine, pokazuju veće vezivanje za proteoglikane krvnog zida i smanjeno preuzimanje od strane LDL receptora (1,19,20). Visoko aterogene male guste LDL čestice dominiraju kod 97% žena u 35. i 36. nedelji trudnoće (21). Smatra se takođe, da

male guste LDL čestice doprinose endotelijalnoj disfunkciji u preeklampsiji (22). Istraživanje sprovedeno u našoj zemlji pokazalo je da tokom trudnoće, kako ona napreduje, dolazi do preraspodele LDL i HDL subklasa u pravcu manjih čestica i pokazalo se da je veličina LDL čestica značajno manja u trećem trimestru u odnosu na prvi trimestar (Tabela 1) (9,17). Međutim, postojeći literaturni podaci koji se odnose na promenu lipoproteinskih subklasa tokom trudnoće nisu konzistentni (23,24). Rezultati ovih studija pokazuju da tokom trudnoće postoji predominacija malih gustih LDL čestica, ali su rezultati ovih studija koji se odnose na distribuciju pojedinih subklasa unutar LDL oprečni, što se može objasniti različitim metodama koje su se koristile za razdvajanje ovih frakcija.

Tabela I LDL subfrakcije, * p<0,05

Table I LDL subfractions, * p<0,05

Parametar	I Trimestar	II Trimestar	III Trimestar	38. nedelja trudnoće	Posle porođaja
Dominantan LDL dijametar, nm	26,87 (26,54 -27,18)	26,52 (26,08-26,96)	25,72 (25,29-26,16)*	25,45 (25,04-25,86)*	26,88 (26,49-27,28)
% LDL subfrakcije					
LDL I	30,6 (27,5-33,7)	26,1 (21,9-30,3)	23,9 (20,3-27,6)*	30,4 (26,6-34,3)	23,3 (20,3-26,3)*
LDL II	25,3 (22,8-27,9)	29,6 (27,4-31,8)*	30,5 (28,4-32,6)*	25,3 (22,2-28,4)	28,6 (26,4-30,8)
LDL IIIA	15,5 (14,0-17,1)	14,4 (12,5-16,3)	14,1 (12,8-15,6)	16,2 (14,2-18,3)	13,3 (12,3-14,9)*
LDL IIIB	4,0 (2,8-5,2)	7,1 (5,9-8,4)*	7,4 (6,2-8,6)*	4,1 (2,7-5,4)	7,8 (7,1-8,5)*
LDL IVA	10,5 (9,6-11,5)	10,1 (9,0-11,2)	11,0 (9,6-12,4)	10,7 (9,5-11,9)	11,6 (10,5-12,7)
LDL IVB	13,9 (12,3-15,7)	12,6 (11,0-14,2)	13,0 (11,4-14,6)	13,2 (11,5-14,9)	15,3 (13,6-16,9)

U našoj populaciji trudnica određeno je šest subklasa LDL lipoproteinskih čestica i pokazano je da postoji značajno smanjenje dijametra LDL čestica tokom trudnoće (Tabela I) (9,17). Veličina ovih čestica najmanja je u 38. nedelji trudnoće, pre porođaja. Smanjen je i relativni udeo većih LDL I tokom trudnoće, uz istovremeno povećanje LDL II i IIIB subklasa. Postporođajni profil LDL subklasa je poboljššan u poređenju sa rezultatima pre porođaja, budući da raste njihova prosečna veličina do veličine nađene u prvom trimestru, tako da se promena u veličini čestica tokom trudnoće može smatrati prolaznom. Međutim, posle porođaja značajno je niža zastupljenost najvećih LDL čestica klase I, a povećana je zastupljenost manjih i gušćih LDL IIIB čestica. Za razliku od LDL lipoproteinskih čestica, distribucija HDL subklasa je manje istraživana. Zaštitna uloga HDL holesterola ne zavisi samo od koncentracije HDL-a, već i od

funkcionalnog kvaliteta HDL čestica. Antiaterogeni efekat HDL holesterola objašnjava se njegovom funkcionalnom zaštitom, posredovanjem transporta holesterola iz perifernih tkiva u jetru, ali i njegovom antiinflamatornom i antioksidativnom ulogom (25). Obično se govori o dve glavne frakcije HDL-a: HDL-2, većoj (HDL 2b i HDL 2a subfrakcije), i HDL-3, koja je manja i gušća (HDL3a, HDL3b i HDL3c subfrakcije). Distribucija raspodele HDL čestica tokom fiziološke trudnoće koja je određena u našoj populaciji zdravih trudnica pokazuje da razvojem trudnoće ne dolazi do značajne promene u veličini HDL čestica, ali se posle porođaja beleži značajan pad veličine ovih čestica u poređenju sa veličinom u prvom trimestru (Tabela II) (9,17).

Tabela II HDL subfrakcije, * p<0,05

Table II HDL subfractions, * p<0,05

Parametar	I Trimestar	II Trimestar	III Trimestar	38. nedelja trudnoće	Posle porođaja
Dominantan HDL dijametar, nm	10,72 (10,48 -10,96)	10,69 (10,47-10,92)	10,78 (10,58-10,99)	10,62 (10,30-10,94)	9,62 (9,25-9,99)*
% HDL subfrakcije					
HDL 2b	49,7 (47,0-52,3)	48,9 (45,9-52,0)	48,5 (46,0-50,9)	51,7 (48,5-54,8)	44,6 (41,9-47,4)*
HDL 2a	20,1 (18,3-22,0)	18,0 (16,4-19,6)*	17,5 (16,2-18,7)*	18,5 (16,7-20,3)	21,8 (20,5-23,0)
HDL 3a	16,8 (13,6-19,9)	16,2 (13,8-18,7)	15,9 (13,4-18,4)	15,6 (12,8-18,3)	16,7 (14,4-19,0)
HDL 3b	7,8 (5,6-10,6)	9,4 (7,1-11,8)	9,9 (7,5-12,3)*	8,2 (5,7-10,7)	8,9 (7,3-10,7)
HDL 3c	5,6 (4,8-6,4)	7,4 (6,1-8,7)*	8,3 (6,5-10,1)*	6,0 (4,9-7,2)	7,9 (6,5-9,3)*

U procentualnom udelu pojedinih subklasa postoji značajno povećanje zastupljenosti manjih gušćih HDL 3b i 3c čestica tokom trudnoće, uz istovremeno sniženje zastupljenosti veće HDL 2a subklase, a nakon porođaja najveće čestice HDL 2b subklase su procentualno najmanje zastupljene (Tabela II). Istovremeno, zastupljenost najmanjih HDL 3c subklasa koja značajno raste tokom trudnoće, zadržava visoku vrednost i nakon porođaja (9,17).

CARDIA studija (26) pokazala je da za razliku od drugih, uglavnom reverzibilnih promena lipida nakon porođaja, vrednosti HDL lipoproteina nakon porođaja su niže u odnosu na bazne vrednosti pre trudnoće i potreban je duži period, koji može iznositi i nekoliko godina, da bi se te vrednosti izjednačile, a uzevši u obzir rezultate ispitivanja na našoj populaciji trudnica, možemo pretpostaviti da promene HDL subklasa u trudnoći i posle porođaja mogu u perspektivi imati negativan uticaj na kardiovaskularni sistem žena i njihovo zdravlje. S obzirom da koncentracija HDL holesterola u kasnoj trudnoći ne raste paralelno sa daljim porastom proaterogenih komponenti lipidnog

profila, kao i da je kvalitet ovih čestica u tom periodu trudnoće potencijalno slabiji (stanje pojačanog oksidativnog stresa i inflamacije), a time i sam protektivni kapacitet HDL-a, možemo pretpostaviti da bi određivanje vrednosti HDL-a na početku trudnoće mogao biti značajan pokazatelj zaštitne funkcije HDL-a tokom trudnoće. Ovo može biti posebno važno ako se uzme u obzir da preeklampsija kao komplikacija trudnoće nastaje iza dvadesete nedelje gestacije, dakle upravo u trećem trimestru, a pošto se smatra da sa kardiovaskularnom bolešću deli iste faktore rizika (endotelijalnu disfunkciju, oksidativni stres i pojačanu inflamatornu aktivnost), ovaj parametar bi mogao biti interesantan u predikciji ove komplikacije trudnoće, što bi u daljim istraživanjima bilo interesantno da se ispita.

Lipidni profil i razvoj novorođenčeta

Izmenjen lipidni metabolizam u trudnoći u pravcu balansirane hiperlipidemije značajan je za zdrav razvoj fetusa i zdravlje novorođenčeta u daljem životu (27). Sniženi nivo holesterola, triglicerida, LDL-a i HDL-a tokom trudnoće može dovesti do zastoja u rastu fetusa (IUGR) i smanjene telesne težine na porođaju. Istraživanja su pokazala da veličina novorođenčeta negativno korelira sa razvojem kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu (28,29). Takođe, nebalansirana hiperlipidemija trudnice može dovesti do stvaranja prvih aterosklerotskih promena u vidu stvaranja masnih pruga već u fetalnom dobu i posledično razvoju ateroskleroze u kasnijem životu odrasle osobe.

Dobijeni rezultati istraživanja koje je sprovedeno na našoj populaciji zdravih trudnica, pokazali su da pojedine subklase LDL i HDL lipoproteina u trećem trimestru trudnoće koreliraju sa dužinom, težinom i obimom glave novorođenčeta (Tabela III).

Tabela III Uticaj LDL i HDL subfrakcija na antropometrijske mere novorođenčeta,

* p<0,05

Table III Influence of LDL and HDL subfractions on the newborn anthropometric measures,

* p<0,05

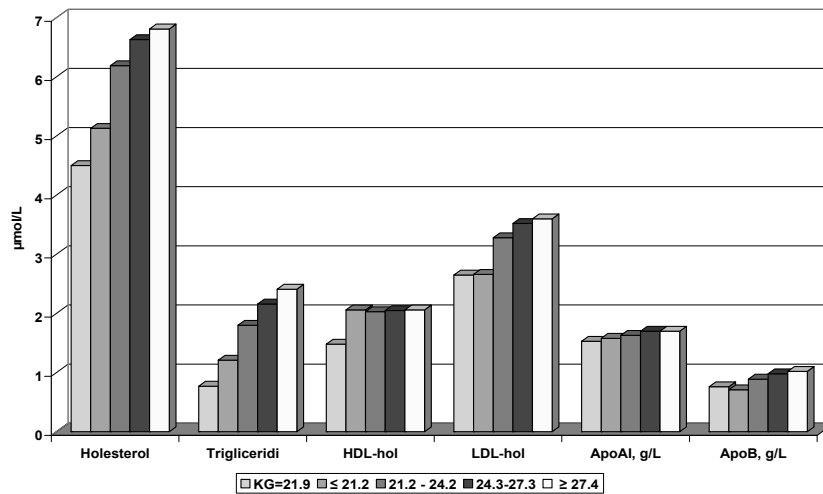
Parametar	Težina na rođenju, g		Dužina na rođenju, cm		Obim glave, cm	
	β	SE(β)	β	SE(β)	β	SE(β)
% LDL I	0,125	0,251	0.095	0.011	0.274	0.014
% LDL IVA	0,236	0,256	-0.101	0.037	0,336	0,015
% LDL IVB	-0.446	0.015*	-0.471	0.028*	-0.390	0.037*
% HDL 2a	0,236	0,395	-0.280	0.024	-0.426	0.030*

Kao značajni prediktori antropometrijskih mera novorođenčeta pokazali su se procentualni udeli LDL I subklase, koja pokazuje pozitivnu korelaciju sa dužinom i obimom glave novorođenčeta, i procentualni udeo manjih, gušćih subklasa LDL IVA i IVB koje pokazuju negativnu korelaciju sa antropometrijskim karakteristikama novorođenčeta (Tabela III) (9,17). Analiza naših rezultata primenom multiple linearne regresione analize pokazala je da je procentualni udeo LDL IVB subfrakcija nezavisno povezan sa svim ispitivanim antropometrijskim karakteristikama novorođenčeta. Dakle, što je procenat zastupljenosti LDL IVB subfrakcije u 38. nedelji trudnoće veći, težina, dužina i obim glave novorođenčeta su manji (9,17). Takođe, pokazalo se da postoji negativna korelacija između većih HDL 2a partikula i obima glave novorođenčeta (9,17). Dosadašnja istraživanja pokazala su da manja porođajna težina i manji obim glave novorođenčeta predstavljaju faktor rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti u odraslom dobu takve osobe (30). Sam mehanizam dejstva lipida na antropometrijske karakteristike novorođenčeta nije poznat i smatra se da su one prevashodno genetski determinisane, a metabolički uticaj lipida može se objasniti poremećajem reversnog transporta holesterola od strane HDL-a, što se može odraziti na razvoj fetusa.

Uticaj životnih navika na lipidni status u trudnoći

Na lipidni status u trudnoći utiču i životne navike trudnica, kao što su pušenje, fizička aktivnost kao i socio-ekonomski uslovi života (1,3). Optimalna telesna težina trudnica, kako su dosadašnja ispitivanja pokazala, značajna je za dobar ishod trudnoće i optimalan razvoj fetusa ali i očuvanje lipidnog statusa. Prethodna istraživanja su pokazala da je prekomerna težina povezana sa izmenjenim lipidnim profilom, ali i povećanim oksidativnim stresom i povećanom aktivacijom inflamatornih markera koji su takođe prisutni tokom trudnoće, što može dovesti do pojave već ranije pomenutih komplikacija u trudnoći, pre svega preeklampsije i gestacijskog dijabetesa (31).

Rezultati ispitivanja uticaja indeksa telesne mase (ITM) na izmenjeni lipidni profil trudnica u periodu trudnoće kada je on najviše izražen, a to je u trećem trimestru trudnoće, pokazali su da lipidni parametri rastu sa porastom ITM. Tokom trudnoće pokazano je da postoji pozitivna korelacija između procenta povećanja telesne mase tokom trudnoće i ukupnog holesterola, triglicerida, LDL-a, ApoAI i ApoB (Slika 2) (9).



□ KG=21.9 ■ ≤ 21.2 ■ 21.2 - 24.2 ■ 24.3-27.3 □ ≥ 27.4

Slika 2. Uticaj telesne mase na lipidne parametre

□ CG =21.9 ■ ≤ 21.2 ■ 21.2 - 24.2 ■ 24.3-27.3 □ ≥ 27.4

Figure 2. Influence of body weight on lipid parameters

Zabeležen je takođe i porast aterogenog indeksa plazme (AIP) kod trudnica veće telesne mase. Prekomerna telesna težina tokom trudnoće prema tome, predstavlja faktor rizika iz kojeg proizilaze i drugi faktori rizika, što opet ukazuje da bi trudnoća mogla biti potencijalno rizična za razvoj kardiovaskularne bolesti u kasnijem životu žene. Takođe svi navedeni faktori predstavljaju faktore rizika za razvoj komplikacija u trudnoći, pre svega preeklampsije i dijabetesa. Iako postoje nedoumice oko optimalnog dobijanja u težini tokom trudnoće, preporučena težina u trudnoći ne bi trebala da iznosi više od dobijenih 10-12 kg tokom trudnoće (27). Ukoliko žene imaju pre trudnoće problem sa gojaznošću, rizik da će tokom trudnoće imati veću prekomernu težinu i razviti neku od komplikacija kao što je preeklampsija ili dijabetes kod ovih žena je više prisutan (27).

Podeljena su mišljenja istraživača po pitanju uticaja i korišćenja vitaminskih suplemenata na metabolički status trudnica. Dok rezultati nekih studija ističu značaj uzimanja vitaminske suplementacije tokom trudnoće, drugi smatraju da je raznovrsna i kvalitetna ishrana tokom trudnoće kod zdravih trudnica dovoljna za očuvanje harmonije metaboličke ravnoteže (31). Rezultati ispitivanja sprovedeni na našoj populaciji zdravih trudnica pokazali su da kod trudnica koje su uzimale vitaminske suplemente u primenjenoj dozi, ne postoji značajna promena parametara lipidnog profila (Tabela IV) i

kao takvi podržavaju stav o kvalitetnoj ishrani koja se može dopunjavati suplementima, ali nisu neophodni za dobar ishod trudnoće (9,32).

Tabela IV Uticaj antioksidantne terapije na lipidne parametre

Table IV Influence of antioxidant therapy on lipid parameters

Parametar	Bez antioksidantne terapije (N=22)	Sa antioksidantnom terapijom (N=21)	P
Ukupan holesterol, mmol/L	6,7 ± 1,0	6,9 ± 1,1	0,447
LDL-holesterol, mmol/L	3,6 ± 1,0	3,7 ± 1,1	0,958
HDL-holesterol, mmol/L	1,9 ± 0,4	2,0 ± 0,5	0,690
Trigliceridi, mmol/L	2,4 (2,18 - 2,65)	2,7 (2,49 - 2,94)	0,112
ApoAI, g/L	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3	0,788
ApoB, g/L	1,04 ± 0,18	1,07 ± 0,17	0,443
AIP	0,11 (0,021 - 0,140)	0,17 (0,100 - 0,218)	0,284

Poznato je da pušački status majke pre trudnoće, kao i tokom trudnoće doprinosi povećanom riziku za razvoj komplikacija u trudnoći, s obzirom da katran i druga jedinjenja koja su sastavni deo duvanskog dima, predstavljaju značajne prooksidanse. Pušači imaju veću koncentraciju oksidativno modifikovanih lipida, a smatra se da sam nikotin stimuliše sekreciju kateholamina koja rezultuje lipolizom i povećanom koncentracijom slobodnih masnih kiselina, što dovodi do povećane koncentracije triglicerida i VLDL-a. U populaciji ispitanih zdravih trudnica, među onima koje su imale pušačke navike pre trudnoće konstatovana je značajno veća koncentracija LDL-holesterola u poređenju sa nepušačima (Tabela V) (9,32).

Tabela V Uticaj pušenja na lipidne parametre**Table V** Influence of smoking habits on lipid parameters

Parametar	Nepušači (N=22)	Pušači (N=21)	P
Ukupan holesterol, mmol/L	7,0 ± 1,1	6,6 ± 1,1	0,057
LDL-holesterol, mmol/L	3,3 ± 1,0	3,9 ± 1,0	<0,05
HDL-holesterol, mmol/L	1,9 ± 0,5	2,0 ± 0,5	0,742
Trigliceridi, mmol/L	3,01 (2,38 - 3,82)	2,76 (2,53 - 3,03)	<0,05
ApoAI, g/L	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,2	0,090
ApoB, g/L	1,06 ± 0,18	1,03 ± 0,27	0,452
AIP	0,10 (-0,01 - 0,15)	0,18 (0,12 - 0,24)	0,183

Takođe su ove trudnice imale značajno veće vrednosti pokazatelja oksidativnog stresa, što ukazuje da su ove trudnice potencijalno u većem riziku za razvoj neke od komplikacija tokom trudnoće, s obzirom na moguću oksidativnu modifikaciju lipida, koji kao takvi ne mogu adekvatno obavljati svoje fiziološke funkcije. Naime, kako su lipidi značajna komponenta ćelijskih membrana, njihova izmenjena struktura remeti njihovu funkciju značajnu za normalno funkcionisanje ćelije, ali i posledično adekvatnu ekspresiju odgovarajućih gena. Sem toga, trudnice pušači su značajno više dobijale u težini u poređenju sa trudnicama koje nisu pušile, što se može objasniti time da pušenje smanjuje apetit, tako da sam prekid pušenja može izazvati suprotan efekat. Trudnice pušači, kako su pokazale studije, u proseku rađaju decu manje telesne težine i do 300g (9,32).

Zaključak

Uzevši u obzir sve prethodno navedeno, može se reći da je fiziološka nekomplikovana trudnoća stanje specifično izmenjenog lipidnog profila, koji ima karakteristike proaterogenosti, ne samo izraženog kroz vrednosti koncentracija pojedinih parametara tokom trudnoće, već i njihovog kvaliteta, što se odražava prvenstveno u veličini i procentualnoj zastupljenosti subklasa LDL i HDL holesterola, koje su manje i gušće u odmakloj trudnoći, i kao takve podložnije oksidativnoj modifikaciji. Imajući u vidu da je fiziološka trudnoća, dakle i stanje pojačanog oksidativnog stresa, kao i povećanog prisustva markera inflamacije, može se reći da sama fiziološka trudnoća nosi u svojoj osnovi rizike za razvoj kardiovaskularne bolesti,

posebno ako se ponavlja više puta tokom života. Ti rizici su jače izraženi u uslovima neadekvatnih životnih navika i stresnih situacija izazvanih savremenim načinom života. Takođe specifične metaboličke promene tokom trudnoće potencijalno su i faktor rizika za razvoj preeklampsije, ali i gestacijskog dijabetesa, intrauterinog zastoja u rastu fetusa (IUGR) i drugih komplikacija. S obzirom da zdrave trudnice donesu trudnoću do kraja bez komplikacija, porode se u predviđenom terminu i rode zdravu decu, navedene metaboličke promene, koje su zapravo neophodne za normalan tok trudnoće, kod zdravih žena nalaze se pod nadzorom odgovarajućih kontrolnih mehanizama, koji omogućavaju fiziološki tok trudnoće i zdravo potomstvo.

LITERATURA:

1. Mshelia DS, Kullima AA. The importance of lipid and lipoprotein ratios in interpretations of hyperlipidaemia of pregnancy. In: Frank S, Kostner G, Editors, Lipoproteins-role in health and diseases, InTech, Croatia, 2012, p. 47-72.
2. Parikh NI, Cnattingius S, Dickman PW, Mittleman MA, Ludvigson JF, Ingelsson E. Parity and risk of later-life maternal cardiovascular disease. *Am Heart J* 2010;159:215-221.
3. King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1218S-1225S.
4. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1256S-1261S.
5. Martin U, Davies C, Hayavi S, Hartland A, Dunne F. Is normal pregnancy atherogenic? *Clinical Science* 1999;96:421-425.
6. Mankuta D, Elami-Suzin M, Elhayani A, Vinker S. Lipid profile in consecutive pregnancies. *Lipids in Health and Disease* 2010;9:58-62.
7. Catov JM, Newman AB, Sutton-Tyrel K, Harris TB, Tyllavsky F, Visser M, et al. Parity and cardiovascular disease risk among older women: how do pregnancy complications mediate the association? *Ann Epidemiol* 2008;18:873-879.
8. Fowler-Brown AG, De Boer IH, Catov JM, Carnethon MR, Kamineni A, Kuller LH, et al. Parity and association with diabetes in older women. *Diabetes Care* 2010;33:1778-1782.
9. Ardalić D. Pokazatelji oksidativnog stresa, lipidni profil i status enzima paraoksonaza1 tokom trudnoće bez komplikacija i nakon porođaja. Doktorska disertacija. Farmaceutski Fakultet Univeziteta u Beogradu, 2014.
10. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonstad S, et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;189:451-457.

11. Gunderson EP, Lewis CE, Murtaugh MA, Quesenberry CP, West DS, Sidney S. Long-term plasma lipid changes associated with a first birth. The coronary artery risk development in young adults study. *Am J Epidemiol* 2004;159:1028-1039.
12. Lippi G, Albiero A, Montagnana M, Salvagno G, Scevarelli S, Franchi M, et al. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab* 2007;53:173-177.
13. Dobiasova M. Atherogeni index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: Theoretical and practical implications. *Clin Chem* 2004;50:113-115.
14. Santos-Weiss ICR, Rea RR, Fadel-Picheth CMT, Rego FGM, Pedrosa FO, Gillery P, et al. The plasma logarithm of the triglyceride/HDL-cholesterol ratio is a predictor of low risk gestational diabetes in early pregnancy. *Clin Chim Acta* 2013;418:1-4.
15. Emet T, Ustuner I, Guven SG, Balik G, Ural UM, Tekin YB, et al. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:49-55.
16. Jia L, Long S, Fu M, Yan B, Tian Y, Xu Y, et al. Relationship between total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio, and high-density lipoprotein subclasses. *Metabolism* 2006;55(9):1141-1148.
17. Zeljković A, Vekić J, Spasić S, Jelić-Ivanović Z, Spasojević-Kalimanovska V, Ardalić D, et al. Changes in LDL and HDL subclasses in normal pregnancy and associations with birth weight, birth length and head circumference. *Matern Child Health J* 2013; 17:556–565.
18. Okazaki M, Usui S, Tokunaga K, Nakajima Y, Takeichi S, Nakano T, et al. Hypertriglyceridemia in pregnancy does not contribute to the enhanced formation of remnant lipoprotein particles. *Clin Chim Acta* 2004;339:169-181.
19. Silliman K, Shore V, Forte TM. Hypertriglyceridemia during late pregnancy is associated with the formation of small dense low-density lipoproteins and the presence of large buoyant high-density lipoproteins. *Metabolism* 1994;43(8):1035-1041.
20. Martin U, Davies C, Hayavi S, Hartland A, Dunne F. Is normal pregnancy atherogenic? *Clinical Science* 1999;96:421-425.
21. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:430-434.
22. Vanderjagt DJ, Patel RJ, El-Nafaty A, Melah GS, Crossey MJ, Glew RH. High-density lipoprotein and homocysteine levels correlate inversely in preeclamptic women in northern Nigeria. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:536-542.
23. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, Friedrich I, Kinner M, Baumstark MW, et al. Low density lipoprotein (LDL) subfraction during pregnancy: Accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4543-4550.
24. Silliman K, Shore V, Forte TM. Hypertriglyceridemia during late pregnancy is associated with the formation of small dense low-density lipoproteins and the presence of large buoyant high-density lipoproteins. *Metabolism* 1994;43(8):1035-1041.

25. Matsunaga T, Hara A, Komoda T. Functional change in the HDL particle by oxidative modification and its contribution to atherogenesis. Dr Tsugikazu Komoda in *The HDL Handbook* 2010; Academic Press:215-241.
26. Lewis CE, Funkhouser E, Raczynski JM, Sidney S, Bild DE, Howard BV. Adverse effect of pregnancy on high density lipoprotein (HDL) cholesterol in young adult women. The CARDIA Study. *Am J Epidemiol* 1996;144:247-254.
27. Abrams B, Altman SL, Pickett KE. Pregnancy weight gain: still controversial. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1233S-1241S.
28. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine* 2000;19:43-55.
29. Catov JM, Roberto BN, Wellons MF, Jacobs DR, Roberts JM, Gunderson EP. Prepregnancy lipids related to preterm birth risk: The coronary artery risk development in young adults study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3711-3718.
30. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001;322:949-953.
31. Zavalza-Gomez AB. Obesity and oxidative stress: a direct link to preeclampsia?. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:415-422.
32. Ardalić D, Stefanović A, Kotur-Stevuljević J, Vujović A, Spasić S, Spasojević-Kalimanovska V, et al. The influence of maternal smoking habit before pregnancy and antioxidative supplementation during pregnancy on oxidative stress status in non-complicated pregnancy. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23: 575–583.

Lipid status in physiological non-complicated pregnancy

***Daniela Ardalić¹, Aleksandra Stefanović², Slavica Spasić²,
Aleksandra Zeljković², Jelena Vekić²,
Vesna Spasojević-Kalimanovska², Zorana Jelić-Ivanović²,
Vesna Mandić-Marković¹, Željko Miković¹, Nikola Cerović¹**

¹ Gynecology and Obstetrics Clinic „Narodni front”, Kraljice Natalije 62, Belgrade, Serbia

² University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Medical Biochemistry, Vojvode Stepe 450, Belgrade, Serbia

Summary

Specifically altered lipid profile and physiological hyperlipidemia during pregnancy are considered essential for the normal course of pregnancy and fetal development. This specific alteration of the lipid profile raises the questions about potential proatherogenic effect of these altered lipid parameters during pregnancy and its influence on the development of cardiovascular disease in women later in life. Research topic was also the association of altered lipid profile during pregnancy with the development of complications in pregnancy, especially gestational diabetes, hypertension and preeclampsia. Through the mediation of cholesterol ester transfer protein (CETP), the activity of which grows in mid-gestation, there are exchanges of the triglycerides between VLDL and LDL or HDL particle, which leads to increased accumulation of triglycerides in these particles, causes them to become smaller and denser with much greater atherogenic potential. These changes in lipid profile point out that a large number of pregnancies increase risk of development of cardiovascular diseases later in life. In order to optimize the predictive capacity of the lipid profile during pregnancy, it is recommended to determine the indexes of lipid.

Key words: pregnancy, lipid profile, lipid indexes, LDL and HDL subclasses
