



**Leczenie zaburzeń lipidowych
u kobiet w ciąży.
Czy możemy być skuteczni?**

Prof. dr hab. med. Barbara Cybulska

Fizjologiczne zmiany stężenia lipidów w ciąży

-  TG, TC i LDL-C na początku ciąży (najniższe wartości w 2. miesiącu)
-  TG, TC, LDL-C i HDL-C (stopniowy) w dalszym okresie ciąży (najwyższe wartości przed porodem)

Zmiany stężenia lipidów w ciąży

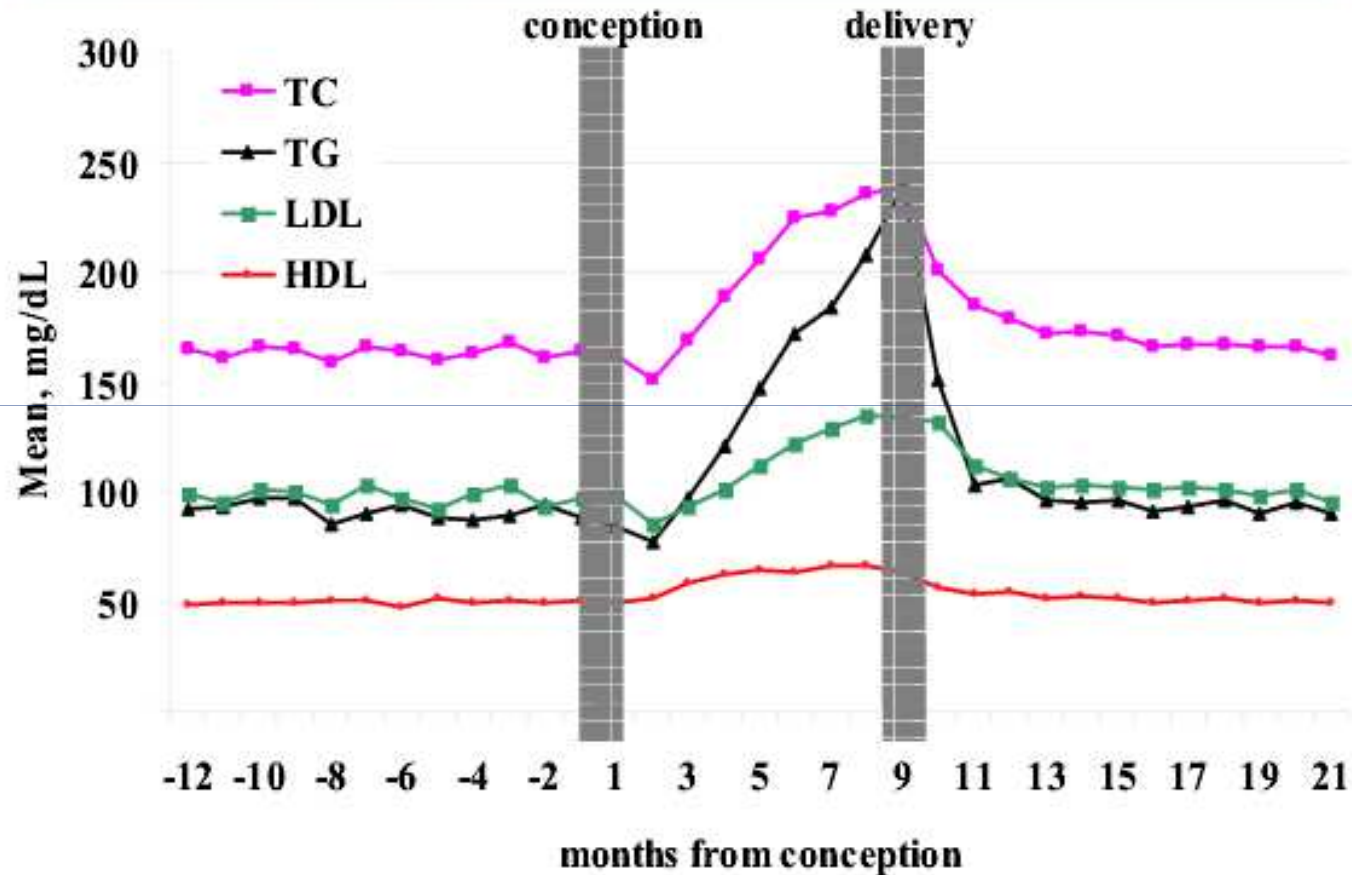
- n = 9911 kobiet; n = 3052 (oznaczenie 12 miesięcy przed ciążą)
- TG (n = 3793)
- TC (n = 3961); LDL-C (n = 2176)
- HDL-C (n = 2190)

	Przed ciążą	Po zajściu w ciążę	Przy porodzie
TG	92,6*	77,4	238,4
TC	164,4,	151,2	238,6
LDL-C	98,4	85,6	133,9
HDL-C	~ 50,0	~50,0	66,5

*/mg/dl

FIGURE 2

Levels of TC, TGs, HDL, and LDL 1 year before, during, and 1 year after gestation



Time 0 represents calculated conception date. Women with preeclampsia or gestational diabetes mellitus are excluded.

Wiznitzer. Lipids in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2009.

Mechanizmy zmiany stężenia lipidów w ciąży

Początek ciąży

- **Progesteron** → ↓ produkcji TG (VLDL-TG)
→ ↑ katabolizmu TG

Rozwój ciąży

- **Estrogeny** → ↑ produkcji TG (VLDL-TG) w W
→ ↓ katabolizmu TG (↓ LPL i ↓ HL)

Stres oksydacyjny powoduje

- Insulinooporność → hiperinsulinemia → ↓ LPL
→ ↑ syntezy TG

Laktogen łożyskowy → ↑ lipolizy w tkance tłuszczowej →

↑ FFA → ↑ syntezy TG

Dlaczego w ciąży ↑ stężenie lipidów?

- „hipertrójglicerydemia” matki → wzrost i rozwój płodu
- „hipercholesterolemia” → budowa błon komórkowych płodu, synteza hormonów sterydowych i kwasów żółciowych

- U kobiet w ciąży z hipertrójglicerydemią przed ciążą **wzrost stężenia TG jest większy** niż u kobiet zdrowych
- U kobiet w ciąży z rodzinną hipercholesterolemią **procentowy wzrost stężenia TC jest podobny** jak u kobiet zdrowych ale bezwzględne wartości stężeń są większe

Komplikacje ciąży związane z HTG

- **Stan przedrzucawkowy, cukrzyca ciążowa**
- **Ostre zapalenie trzustki**

Może wystąpić jeśli stężenie TG w ciąży ≥ 1000 mg/dl u kobiet bez HTG przed ciążą, jak i u tych z HTG.

Komplikacje ciąży związane z ciężką hipercholesterolemią

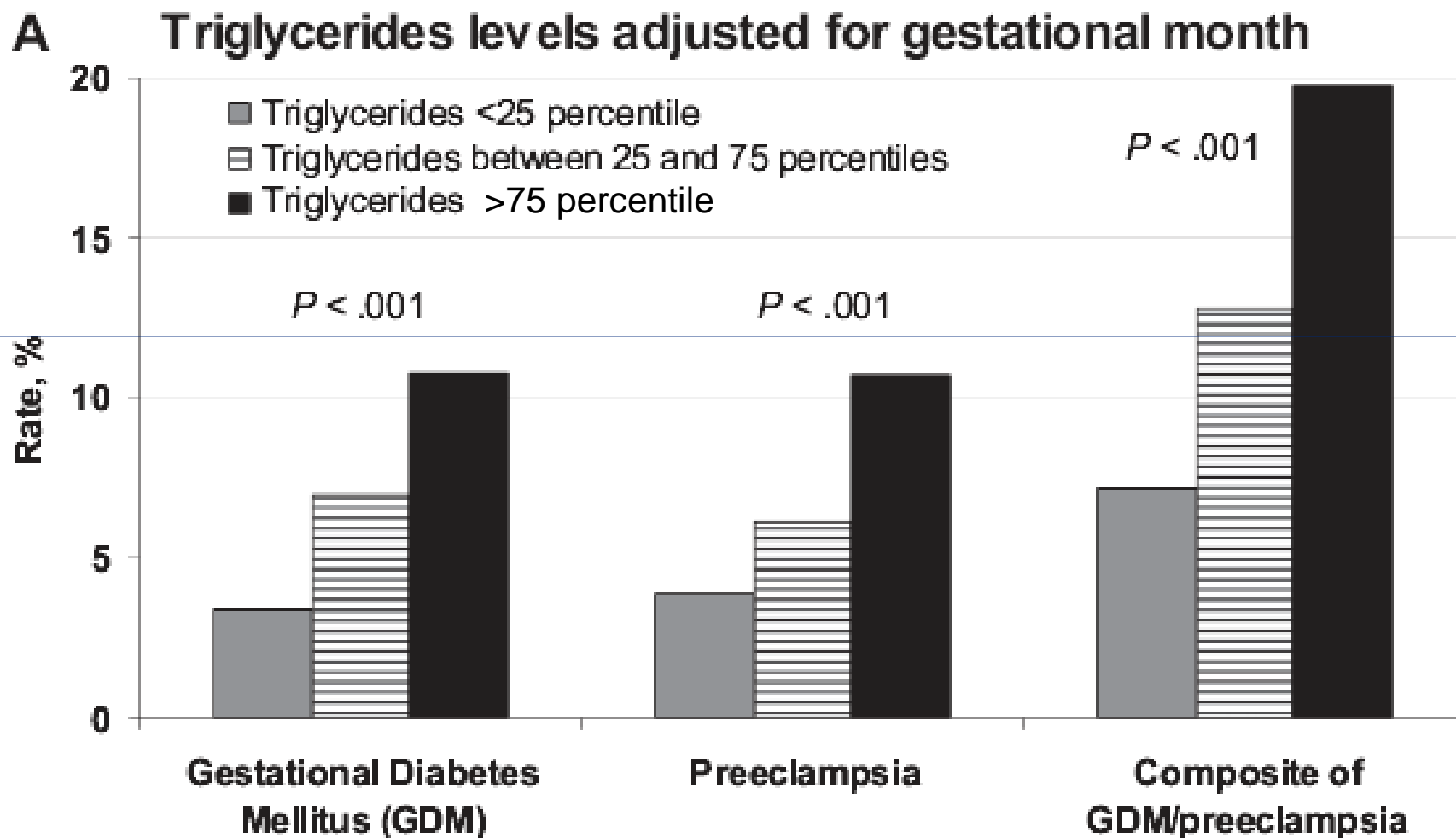
- ↑ utlenianie lipidów u matki i u płodu
- nasilony rozwój miażdżycy u matki (przez 9 miesięcy bez leków hipolipemizujących)
- ryzyko szybszej progresji miażdżycy (nacieczenie tłuszczowe) u dzieci urodzonych przez matki z hipercholesterolemią
- stan przedrzucawkowy?

Związek pomiędzy stężeniem lipidów w ciąży i stanem przedrzucawkowym

n=9911 kobiet; stan przedrzucawkowy u 62,5%

- TG – OR: 1,87 (> 75 centyla vs < 25 centyla)
- TC – OR: 1,39 (> 75 centyla vs < 25 centyla)
- LDL-C – brak zależności

Najwięcej przypadków cukrzycy ciążowej i stanu przedrzucawkowego u kobiet z najwyższymi stężeniami trójglicerydów



Związek stężenia lipidów we wczesnej ciąży z występowaniem stanu przedrzucawkowego

- n = 270 kobiet w 13-20 miesiącu ciąży
- stan przedrzucawkowy wystąpił u 57 kobiet

Lipid	Wartość OR	Wartość p
TG	2,96	p < 0,001
TC	2,09	p = 0,045
LDL-C	3,01	p < 0,001
HDL-C	2,26	p = 0,021

Kobiety ze stanem przedrzucawkowym miały większe stężenia TG, TC, LDL-C, VLDL-C i HDL-C niż kontrola. Zależność ciężkości choroby od stężenia lipidów.

Ostre zapalenie trzustki w ciąży w następstwie ciężkiej HTG

Rzadkie powikłanie, które może wystąpić:

- u kobiet z **HTG** przed ciążą
- u kobiet z **HTG**, która wystąpiła tylko w ciąży, jeśli **↑ TG ≥ 1000 mg/dl** (11,3 mmol/L)

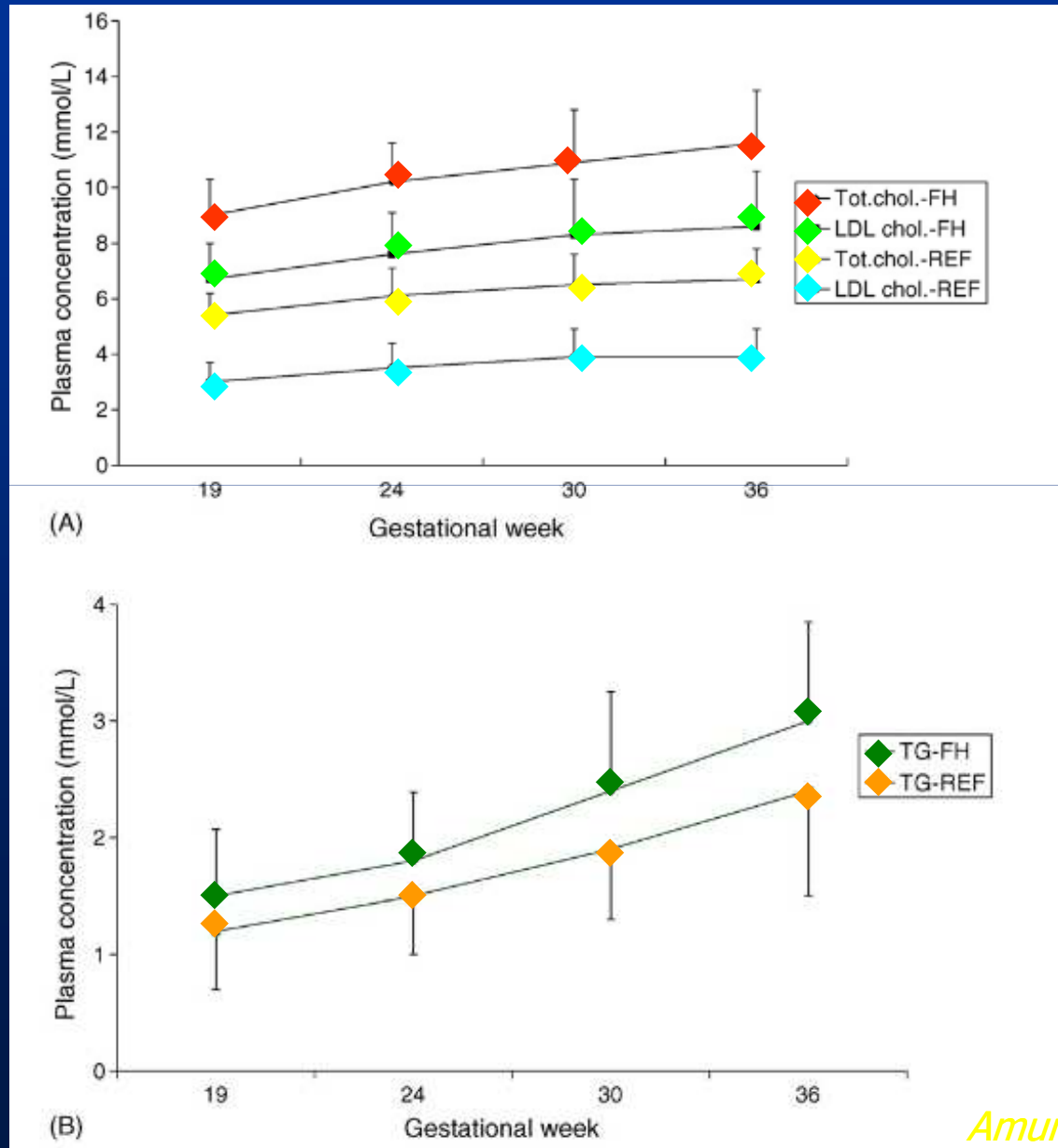
Hipertrójglicerydemia

- pierwotna (podłoże genetyczne)
- wtórna: cukrzyca, otyłość, nadużywanie alkoholu, leki np. kortykosteroidy, egzogenne estrogeny, tamoksifen.

Uwaga! Zalecany pomiar TG we wczesnej ciąży, jeśli HTG przed ciążą i/lub w rodzinie, cukrzyca lub leki ⇒ ↑ TG

Surowica lipemiczna!

Zmiana stężenia lipidów w ciąży w FH i u zdrowych kobiet



Ciąża w hipercholesterolemii rodzinnej

n=22 kobiety z FH

Lipid	17-20 tyg.	24 tyg.	30 tyg.	36 tyg.	3-6 m po porodzie
TC	9,1* (350mg/dl)	10,2	10,9	11,6 (450 mg/dl)	8,8 (340 mg/dl)
LDL-C	6,7 (260 mg/dl)	7,6	8,2	8,6 (330 mg/dl)	7,0 (270 mg/dl)
TG	1,5	1,8	2,4	3,0	0,9
HDL-C	1,8	1,7	1,6	1,7	1,6

* mmol/L

Ciąża w hipercholesterolemii rodzinnej

n=22 kobiety

Wyniki:

- Względny wzrost stężenia lipidów u ciężarnych kobiet z FH nie różnił się od grupy kontrolnej, ale wartości bezwzględne były wyższe
- **Nie było znamiennej różnicy odnośnie:**
 - przedwczesnych porodów
 - występowaniu nadciśnienia tętniczego
 - długości trwania ciąży
 - masy ciała, długości ciała i obwodu główki noworodków

Ciąża w hipercholesterolemii rodzinnej (FH)

Badania rejestrowe:

- n = 1099 kobiety z FH z Norwegii
- liczba urodzeń 2319
- stężenie TC przed ciążą **9,59 mmol/L (370 mg/dl)**
- porównanie wyników z populacją generalną kobiet w ciąży

Wyniki: **brak różnicy** odnośnie przedwczesnych porodów, masy urodzeniowej noworodka i wad wrodzonych

Leczenie zaburzeń lipidowych w ciąży

Podstawowe znaczenie ma
postępowanie dietetyczne!

Wpływ zmian stylu życia na redukcję TG

Zmiana	Wielkość efektu	Poziom dowodu
Redukcja masy ciała	+++	A
* Redukcja spożycia alkoholu/abstynencja	+++	A
* Redukcja jedno- i dwucukrów	+++	A
* Zwiększenie aktywności fizycznej	++	A
Redukcja całkowitej ilości węglowodanów	++	A
* Zastosowanie suplementów wielonienasyconych tłuszczów n-3	++	A
Zastępowanie tłuszczów nasyconych jedno- i wielonienasyconymi	+	B

Uwaga! Jeśli w osoczu na czczo obecne są chylomikrony (TG \geq 1000 mg/dl) to dieta bardzo niskotłuszczowa (tłuszcz ogółem < 10-20% energii).

Wpływ zmian stylu życia na redukcję TC i LDL-C

Zmiana	Wielkość efektu	Poziom dowodu
* Redukcja spożycia tłuszczów nasyconych*	+++	A
* Redukcja tłuszczów trans	+++	A
* Zwiększenie błonnika	++	A
Redukcja spożycia cholesterolu	++	B
Zastosowanie żywności funkcjonalnej wzbogacone w fitosterole	+++	A
Redukcja masy ciała	+	B
Zastosowanie produktów sojowych	+	B
* Zwiększenie aktywności fizycznej	+	A
Zastosowanie suplementów sfermentowanego czerwonego ryżu	+	B

* Zastępowanie przez PUFA n-6 i MUFA

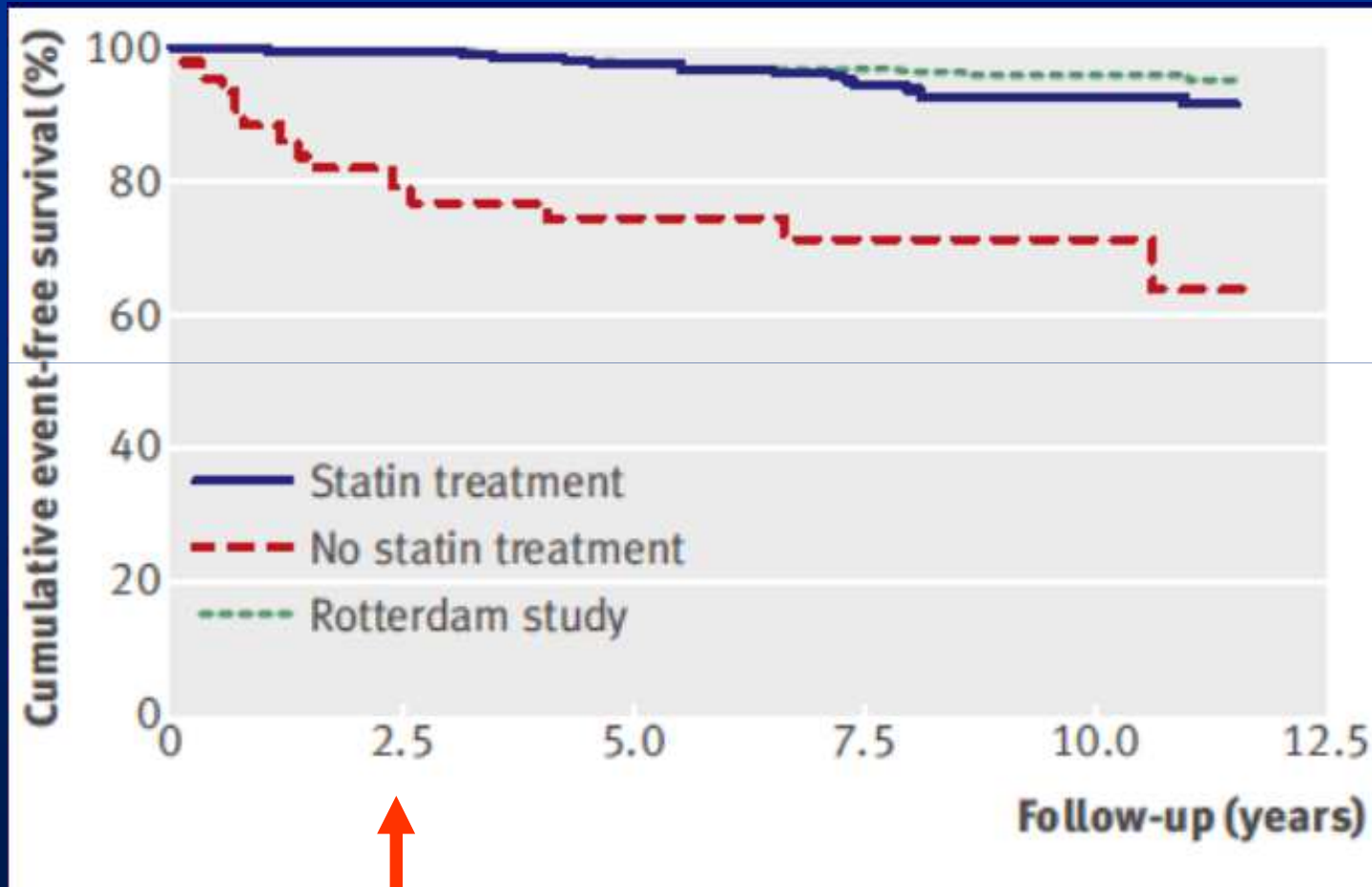
Specjalne rekomendacje PTG (2014) odnośnie suplementacji **DHA** w profilaktyce przedwczesnego porodu

- Istnieją dowody na najwyższym poziomie wiarygodności (IA) przemawiające za skutecznością **DHA** w zmniejszaniu ryzyka przedwczesnego zakończenia ciąży szczególnie przed 34 tygodniem jej trwania.
- Ze względu na niski poziom spożycia w naszym kraju pokarmów stanowiących naturalne źródło kwasów omega-3, u kobiet w ciąży z populacji niskiego ryzyka porodu przedwczesnego należy rozważyć stosowanie przez cały okres ciąży **DHA** w dawce nie mniejszej niż **600 mg** dziennie.
- Kobiety w ciąży o wysokim ryzyku porodu przedwczesnego powinny przyjmować co najmniej **1000 mg DHA** dziennie przez całą ciążę.

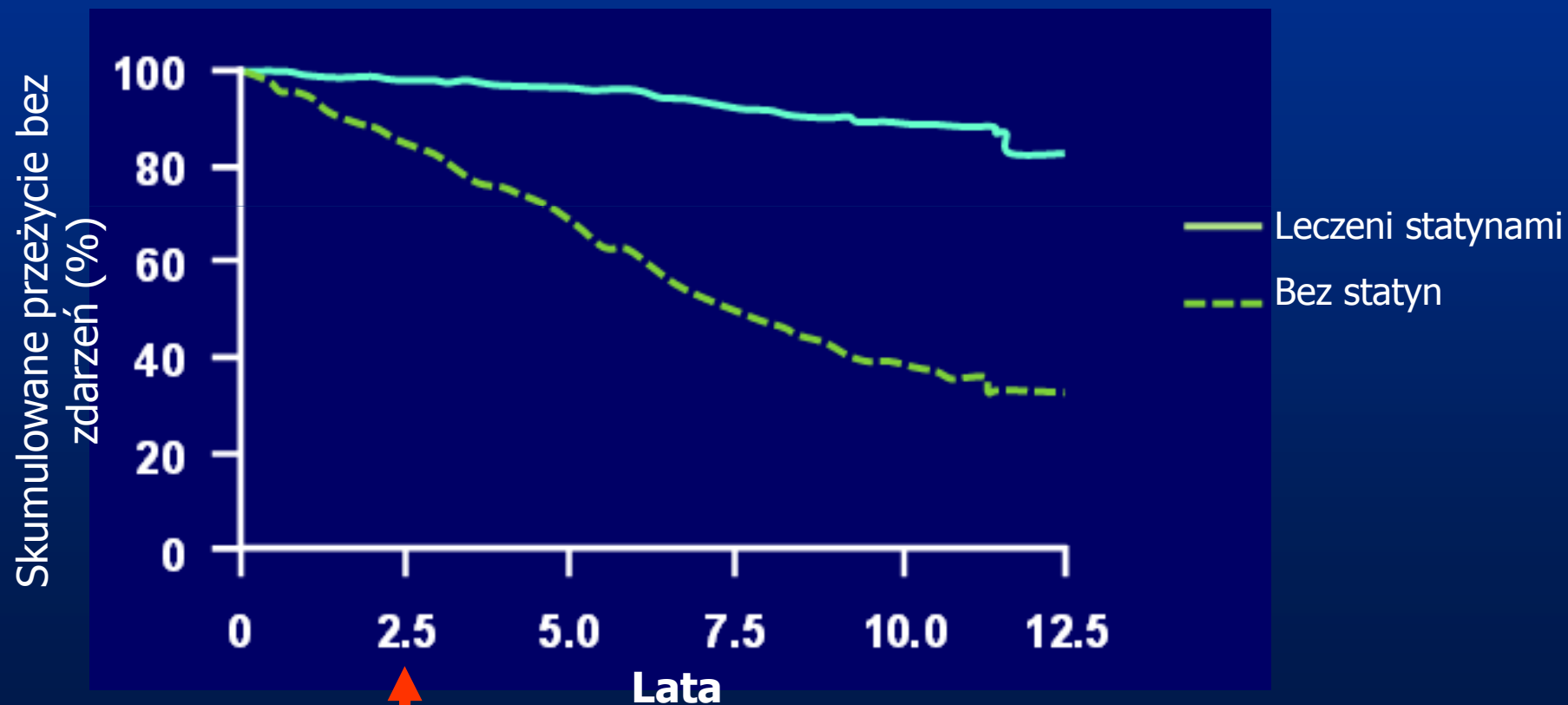
Leki obniżające lipidy i klasa w ciąży

Leki	Klasa	Co znaczy
Statyny	X	Ryzyko dla płodu – działanie teratogenne
Fibraty	C	Niepożądane efekty u płodu u zwierząt. Brak badań u ludzi.
Ezetymib	C	
Niacyna	C	
Cholestyramina	C	
Kolesevelam	B	Brak niepożądanych efektów u płodu u zwierząt. Nie ma badań u kobiet w ciąży.

Występowanie zawału serca u pacjentów z FH leczonych statynami vs u pacjentów nieleczonych



Przeżycie bez CHD pacjentów z FH leczonych statynami w porównaniu z nieleczonymi



Zalecenia NLA 2011

- Kobietom z FH zaleca się nieprzyjmowanie statyn*, tak jak i ezetymibu oraz kwasu nikotynowego, przynajmniej **4 tygodnie** przed zaprzestaniem antykoncepcji, **w czasie ciąży i laktacji**.

* W innych rekomendacjach zaleca się zaprzestanie terapii statyną już na **3 miesiące** przed planowanym zajściem w ciążę.

Zalecenia NLA 2011

Opcje terapeutyczne w ciąży

- **Statyny, ezetymib** i **niacyna** nie powinny być stosowane w ciąży. Można rozważyć inne leki hipolipemizujące (np. **kolesevelam**).
- Jeśli pacjentka ma poważną miażdżycę lub jeśli choruje na HoFH należy rozważyć **aferezę LDL**.

Wnioski

- **Groźne** zaburzenia lipidowe
 - ciężka hipertrójglicerydemia
 - rodzinna hipercholesterolemia (FH)
- **Wykonywanie** lipidogramu
 - kobiety z zaburzeniami lipidowymi
 - kobiety z rodzin, w których występuje hiperlipidemia

Wnioski (c.d.)

- **Leczenie**

- jeśli **TG umiarkowanie zwiększone** ($> 200-300$ mg/dl)

- ❖ dieta z ograniczeniem węglowodanów zwłaszcza łatwo przyswajalnych

- jeśli **ciężka HTG** ($TG \geq 1000$ mg/dl)

- ❖ dieta bardzo uboga tłuszczowa ($< 10-20\%$ tłuszczu ogółem), wymiana osocza, plazmafereza, heparyna dożylnie

Wnioski (c.d.)

- **Leczenie**

- jeśli **FH**

- ❖ przestrzeganie diety z ograniczeniem tłuszczów nasyconych i zastępowaniem przez tłuszcze nienasycone
 - ❖ jedyny dopuszczony lek w FH to **kolesewelam** (nie wchłania się z pp)
 - ❖ opcje terapeutyczne: wymiana osocza, plazmafereza, afereza LDL