

# Липидный обмен при беременности

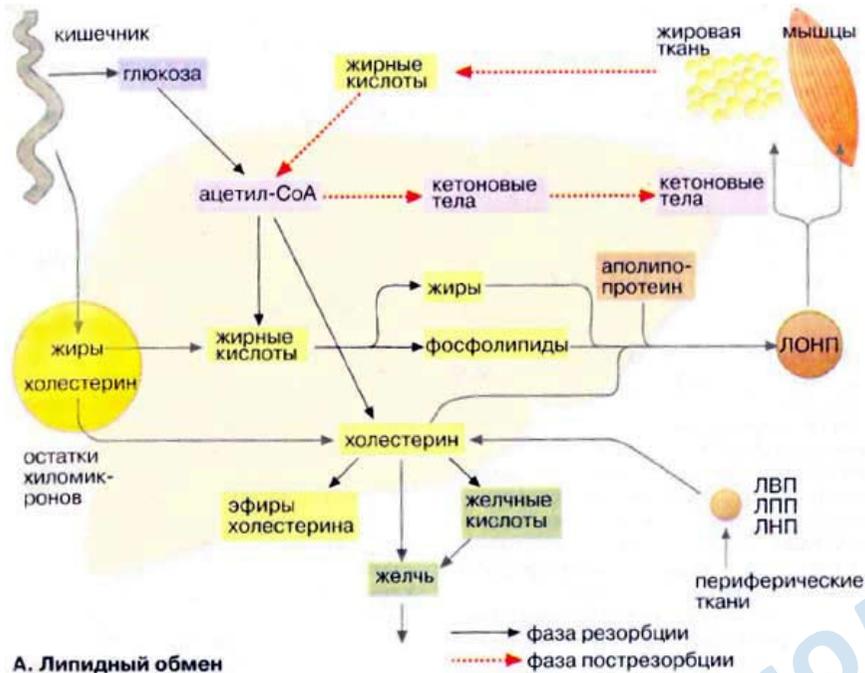
Е.Ю.Печёрина

Лаборатории ЦИР

Москва, октябрь 2023 г.

Центр иммунологии и репродукции

# Липиды



- Простые липиды – жирные спирты, жирные кислоты, триглицериды...
- Сложные липиды – фосфолипиды, гликолипиды...
- Уровень холестерина в плазме крови человека определяется его выработкой в печени и потреблением с пищей.
- Хиломикроны образуются для транспортировки холестерина из кишечника в клетки.
- В печени хиломикроны метаболизируются до липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Липопротеины транспортируют триглицериды и холестерин между органами и тканями
- Функция ЛПВП в крови заключается в транспортировке холестерина из периферических тканей в печень для выведения

# Физиология липидов во время беременности

- имеет важные последствия для развивающегося плода и новорожденного, а также для матери. Холестерин и незаменимые жирные кислоты необходимы для нормального развития плода. Во время беременности происходят многочисленные физиологические изменения, которые вносят свой вклад в изменения липидного профиля здоровых женщин на стадии беременности.

# Дислипидемия во время беременности

- связана с неблагоприятными исходами беременности, влияющими как на здоровье матери, так и плода. Дислипидемия имеет прямое влияние на перинатальные исходы, а также сложные взаимосвязи между дислипидемией и другими сопутствующими внутриутробными состояниями.
- Дислипидемия тесно связана с другими патологиями во время беременности, в первую очередь с гипертонической болезнью и гестационным диабетом.
- Внутриутробное программирование
- Последующий риск атерогенеза для матери и ее потомства.

# Обследование и лечение беременных

- Целесообразно проводить обследование женщин на предмет нарушений липидного обмена.
- Лечение дислипидемии во время беременности является многофакторным, включая диету, физические упражнения и контроль веса.

# Анаболическая фаза

- Первоначально существует анаболическая фаза с увеличением синтеза липидов и накоплением жира в рамках подготовки к увеличению энергетических потребностей плода на поздних сроках беременности.
- Происходит увеличение синтеза липидов и накопления жира в рамках подготовки к экспоненциальному увеличению энергетических потребностей плода на поздних сроках беременности. Этому способствует гиперфагия матери на ранних сроках беременности, а также повышение чувствительности к инсулину, что приводит к повышенному поглощению жирных кислот из циркулирующих липопротеидов, богатых триглицеридами. Кроме того, повышенная выработка прогестерона, кортизола, лептина и пролактина способствует увеличению накопления жира. Также наблюдается значительная гипертрофия адипоцитов, способствующая увеличению накопления жира.
- Жировая масса в жировой ткани увеличивается во время беременности, даже у матерей, страдающих от недоедания.

# Катаболическая фаза

- В течение третьего триместра физиология липидов переходит в фазу чистого катаболизма с разрушением жировых отложений. Катаболизм увеличивает количество субстратов для растущего плода.
- Снижение чувствительности к инсулину связано с усиленным липолизом накопленных триглицеридов в адипоцитах.
- Повышенные уровни в крови человеческого плацентарного лактогена, получаемого плацентарно гормона роста человека, человеческого хорионического гонадотропина, прогестерона, кортизола, пролактина и других гормонов повышают резистентность к инсулину в периферических тканях, таких как адипоциты и скелетные мышцы
- Кроме того, резистентность к инсулину приводит к снижению уровня липопротеинлипазы в адипоцитах, что приводит к снижению поглощения жирных кислот из липопротеидов плазмы, богатых триглицеридами. Эти изменения приводят к уменьшению количества жира, запасенного в адипоцитах.

# Роль липидов

- Липидный обмен в плаценте может влиять на исходы беременности, рост, развитие плода и здоровье на протяжении всей жизни.
- Беременность обычно характеризуется гиперлипидемией, включающей все классы липидов, такие как липопротеины, триацилглицерины (TAGs) и свободные жирные кислоты
- Плацента преобразует циркулирующие материнские липиды в свободные жирные кислоты (FFA) для поглощения и переработки клетками трофобласта, удовлетворения метаболических потребностей, выработки гормонов для поддержания беременности и передачи их развивающемуся плоду. Устойчивое усвоение липидов и метаболизм на ранних сроках беременности жизненно важны для удовлетворения высоких энергетических потребностей, необходимых для одновременного выращивания плаценты и развития систем органов эмбриона. На поздних сроках беременности плоду человека требуются липиды для развития нервной системы и роста.
- Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты в последнем триместре служат местными медиаторами метаболизма, воспаления, иммунной функции, агрегации тромбоцитов, передачи сигналов, нейротрансмиссии и нейрогенеза для развивающегося мозга и сетчатки плода. Потому что эти жирные кислоты не могут быть синтезированы *de novo* плод зависит от увеличения плацентарного транспорта, особенно в последнем триместре, когда пиковое увеличение массы тела *внутриутробно* может превышать потребление матерью для поддержания быстрого роста мозга плода. Поглощение и метаболизм липидов плацентой - критический, высокорегулируемый и удивительно динамичный процесс в процессе беременности.
- Кроме того, жирные кислоты модулируют ранние стадии развития плаценты, регулируя ангиогенез в плаценте человека первого триместра беременности.

# Дефекты обмена липидов

- Дефицит незаменимых жирных кислот может привести к врожденным порокам развития, зрительным и когнитивным проблемам у новорожденного.
- Недостаточный обмен липидов между матерью и плодом или аномальный обмен липидов между матерью и плодом могут вызвать ограничение роста плода.
- С другой стороны, чрезмерный перенос жирных кислот от матери к плоду может вызвать чрезмерный рост плода и накопление липидов в различных органах и тканях плода.
- Дефекты обмена липидов могут привести к внутриутробному программированию метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний у потомства

# Холестерин плода

- De novo
- Из организма матери (желточный мешок, плацента)
- Холестерин играет ключевую роль в формировании клеточных мембран. Он также является предшественником многих важных гормонов, таких как стероиды, витамин D и желчные кислоты.
- Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) являются основным переносчиком холестерина в кровообращении плода.

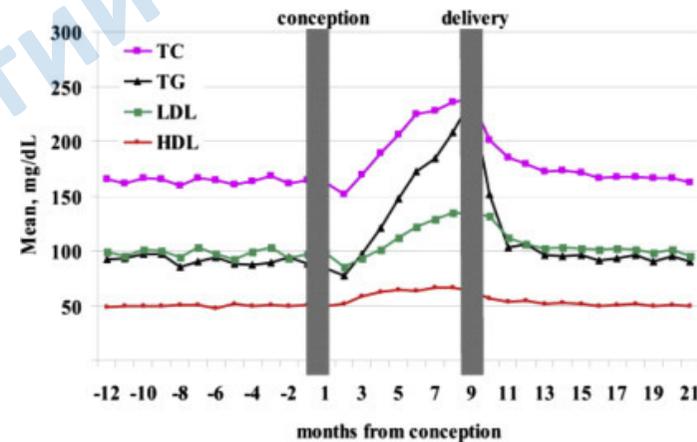
## Система транспорта жирных кислот в плаценте человека

- Жирные кислоты обеспечивают клеточную энергию, являются важным структурным элементом клеточных мембран и важны для развития определенных тканей.
- Источником жирных кислот у плода являются либо богатые TAG материнские липопротеины, такие как хиломикроны и ЛПОНП, либо жирные кислоты, связанные с альбумином.

# Липиды при беременности

Триглицериды	В 2,7 раза
Общий холестерин	увеличение на 43%
Уровень холестерина ЛПНП	увеличение на 36%
Уровень холестерина ЛПВП	увеличение на 25%
Липопротеин (а)	190%*
Аполипопротеин В	увеличение на 56%
Аполипопротеин АI	увеличение на 32%

Уровни фосфолипидов в плазме крови повышаются примерно на 65% в течение третьего триместра по сравнению с первым триместром беременности



Уровни липидов и липопротеинов во время беременности (Адаптировано по материалам Визницера А., Майера А., Новака В. и др. Связь уровней липидов во время беременности с преэклампсией и гестационным сахарным диабетом: популяционное исследование. Am J Obstet Gynecol 2009; 201(5):482.e1-8;).

# Липиды при беременности

- Уровни липопротеиновых частиц и липидов, особенно на поздних сроках беременности, находятся в пределах атерогенного диапазона по сравнению с уровнями небеременных женщин сопоставимого возраста без каких-либо заболеваний.
- После родов уровни липидов и липопротеинов быстро возвращаются к норме.

# Холестерин в плазме

- максимальные значения холестерина в плазме обычно не превышают 250 мг / дл при нормальной беременности, даже при заметном повышении уровня триглицеридов, которое обычно происходит по мере прогрессирования беременности.
- Если в перекрестные оценки включаются аномальные беременности, уровень холестерина обычно составляет 300 мг / дл или выше. Более высокие уровни соответствуют различным неблагоприятным состояниям беременности у матери.

# Индекс атерогенности, ЛПНП/ЛПВП

- У нормальных беременных женщин индекс атерогенности, ЛПНП/ЛПВП, остается практически неизменным во время беременности. Это говорит о том, что, хотя общий уровень липопротеинов повышается, фракции липопротеинов, содержащие холестерин, распределяются равномерно.
- Физиологическая гиперлипидемия / гипертриглицеридемия отличается от патологической дислипидемии параллельным повышением уровня ХС ЛПВП у нормальных женщин по мере прогрессирования беременности.
- Во время беременности ЛПНП и ЛПВП обогащаются триглицеридами.
- На поздних сроках беременности наблюдается увеличение уровня ЛПВП высокого уровня и снижение уровня ЛПВП среднего уровня

# Гипертриглицеридемия

- во время беременности обусловлена как повышенной выработкой, так и сниженным клиренсом богатых триглицеридами липопротеинов
- Повышенная выработка богатых триглицеридами липопротеинов печенью обусловлена усиленным липолизом триглицеридов, который происходит в адипоцитах, что увеличивает транспортировку свободных жирных кислот в печень. Затем эти свободные жирные кислоты упаковываются в ЛПОНП и секретируются печенью.
- Высокий уровень эстрогена в третьем триместре стимулирует липогенез печени и выработку ЛПОНП. Резистентность к инсулину также может играть роль в увеличении синтеза жирных кислот в печени, поскольку ингибирование выработки глюкозы может быть устойчивым к инсулину, в то время как липогенез - нет. Происходящее повышение уровня инсулина может стимулировать синтез жирных кислот в печени, как показано на мышинной модели. Снижение клиренса липопротеидов, богатых триглицеридами, обусловлено снижением уровня липопротеинлипазы и печеночной липазы. Снижение уровня печеночной липазы обусловлено повышенным уровнем эстрогена. Считается, что снижение уровня липопротеинлипазы обусловлено сочетанием факторов, включая резистентность к инсулину и повышенный уровень эстрогенов. Обогащение ЛПНП и ЛПВП триглицеридами обусловлено повышением активности СЕТР, что приводит к переносу триглицеридов из ЛПОНП в ЛПНП и ЛПВП и снижению активности печеночной липазы, что уменьшает выведение триглицеридов из этих липопротеиновых частиц.

# Роль гормонов в индуцировании гиперлипидемии в 3 триместре

Повышение уровня эстрогена	Ингибирует печеночную липазу
	Стимулирует выработку ЛПОНП
	Стимулирует липогенез в печени
Повышение уровня лактогена в плаценте человека	Вызывает резистентность к инсулину
	Усиливает липолиз
Резистентность к инсулину	Снижает активность ЛПНП
	Усиливает липолиз
	Увеличить CETP (Cholesteryl ester transfer protein)
	Стимулирует липогенез в печени

# Метаболический синдром

- Дислипидемия, хотя и протекает бессимптомно, является неотъемлемым фактором метаболического синдрома (MetS). Наличие MetS имеет явные последствия для здоровья сосудов матери, и это предвещает множество других проблем со здоровьем у матери и ее плода. Наличие метаболического синдрома до индукции овуляции для повышения фертильности было связано с более низким показателем успеха при рождении живыми независимо от ожирения, а также являлось фактором риска осложнений беременности, в частности гестационного диабета и макросомии

# ГСД

- высокий уровень триглицеридов и низкий уровень ЛПВП были связаны с повышенным риском развития GDM
- Кроме того, женщины с ГДМ имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений в более позднем возрасте даже при отсутствии развивающегося диабета

# Макросомия

- Высокий уровень триглицеридов у матерей и низкий уровень ХС ЛПВП во время беременности были связаны с увеличением веса при рождении, более высоким риском макросомии большого размера для гестационного возраста и более низким риском малого размера для гестационного возраста.
- Некоторые исследования предполагают, что высокие уровни ХС ЛПВП у матери в значительной степени связаны со снижением риска макросомии, возможно, указывая на то, что ЛПВП могут обладать защитными свойствами

# Преэклампсия

- Преэклампсия - это быстро прогрессирующее заболевание, которое поражает 5-8% беременностей и характеризуется артериальной гипертензией и протеинурией.
- В метаанализе 74 исследований преэклампсия была связана с повышенным уровнем общего холестерина, ХС ЛПВП и триглицеридов, независимо от срока беременности на момент взятия пробы крови, и с более низким уровнем ХС ЛПВП в третьем триместре
- В настоящее время хорошо признано, что у женщин, в анамнезе которых была эклампсия / преэклампсия, риск сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте примерно в два раза выше

# Преждевременные роды

- Повышенный риск наблюдался при повышенных уровнях общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП и более низких уровнях ЛПВП.

# Внутриутробное программирование

- Доклинические модели демонстрируют, что вмешательства, снижающие уровень холестерина у матери во время беременности, снижающие окислительный стресс, связанный с гестационной дислипидемией, или усиливающие активную иммунную защиту от окислительного стресса у потомства, защищают от внутриутробного программирования патологии.
- Ранние атерогенные процессы в аорте человека начинаются во время внутриутробного развития плода и ускоряются дислипидемией во время беременности. Гиперхолестеринемия матери связана со значительно ускоренным атерогенезом у детей с нормохолестеринемией, как показано в исследовании FELIC

# Контроль за уровнем липидов

- В недавнем обзоре рекомендуется измерять уровень липидов при первом посещении и, если он в норме, в начале третьего триместра.
- Пациенткам из группы высокого риска следует измерять уровень липидов при первом посещении, в начале второго триместра и ежемесячно в течение 3 триместра.
- Если уровень триглицеридов в любое время превышает 250 мг / дл, следует ежемесячно измерять уровень липидов.
- Если во время беременности отмечаются нарушения липидного обмена, следует получить контрольные липидные панели после беременности.

## Нарушения, связанные с повышением уровня триглицеридов

Ожирение

Употребление алкоголя

Диета с высоким содержанием простых углеводов

Диабет

Метаболический синдром

Синдром поликистозных яичников

Гипотиреоз

Хроническая почечная недостаточность

Нефротический синдром

Воспалительные заболевания (Ревматоидный артрит, волчанка, псориаз и др.)

Инфекции

Острый стресс (инфаркты миокарда, ожоги и т.д.)

ВИЧ

Синдром Кушинга

Дефицит гормона роста

Липодистрофия

Болезнь накопления гликогена

Острый гепатит

Моноклональная гаммопатия

# Препараты, повышающие уровень триглицеридов

Алкоголь

Пероральные эстрогены

Тамоксифен / Ралоксифен

Глюкокортикоиды

Ретиноиды

Бета-блокаторы

Тиазидные диуретики

Петлевые диуретики

Ингибиторы протеаз

Циклоспорин, сиролимус и такролимус

Атипичные нейролептики

Секвестранты желчных кислот

L-аспарагиназа

Андрогенная депривационная терапия

Циклофосфамид

Альфа-интерферон

Пропофол

Центр иммунологии и репродукции

# Лечение во время беременности

- Физические нагрузки
- Диетические вмешательства имеют преимущества помимо снижения уровня ЛПНП из-за их воздействия на плаценту. Диета с низким содержанием холестерина и насыщенных жиров в исследовании с участием 290 беременных пациенток привела к снижению индекса пульсации артерии пуповины, метода наблюдения за плодом при беременности высокого риска (меньшее сосудистое сопротивление)

Спасибо за внимание!

Центр иммунологии и репродукции