

CHIRIL GRECU, VICTOR PETROV, IGOR OPALCO, VALERIU PĂDURE

ROLUL METABOLISMULUI LIPIDIC ÎN SARCINĂ

Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

Cuvinte-cheie: sarcină, metabolismul lipidic.

Sarcina este o stare neobișnuită a femeii în care aproape toate sistemele materne sunt modificate dramatic pentru a asigura menținerea și dezvoltarea fătului, *in utero*.

Deși sarcina este unică în multe privințe și mai ales în ceea ce privește limitarea timpului. Sarcina este o stare temporară cu un punct de debut definit și o încheiere la fel de definitivă.

Deoarece există atât de multe schimbări specifice sistemului în cursul sarcinii, este dificil să se dezvolte o imagine fiziologică de ansamblu. Există, însă, o serie de stări fiziologice adaptive bine descrise care produc schimbări în sistemele umane similare cu cele observate în sarcină. Aceste stări adaptive pot fi utilizate ca modele sau construcții pentru a ajuta la integrarea diverselor modificări în sistemele fiziologice care apar pe parcursul gestației normale. Printre stările fiziologice care produc modificări de adaptare similare cu cele observate în sarcină se numără prezența unei fistule arteriovenoase de dimensiuni moderate, aclimatizarea la încălzirea crescută a mediului inconjurător sau intern cu ajustările la nivelurile crescute ale progesteronului circulant.

În general, pare puțin probabil ca un oarecare model să poată fi invocat pentru a explica modificările variate care au loc la femeie pe parcursul gestației. Este mai probabil ca toate aceste mecanisme să contribuie, împreună cu alți factori încă neidentificați, la numeroase schimbări care constituie modificările fiziologice asociate cu gestația normală la om. Cu toate acestea, construcțiile descrise permit transformarea sistemelor individuale într-o imagine de ansamblu mai coerentă.

Modelul I: Sarcina ca fistula arteriovenoasă

În 1938, Burwell și asociații¹ au sugerat că există asemănări puternice între modificările fiziologice observate în sarcina normală și cele văzute la pacienții cu fistule arteriovenoase mari. Pacienții cu dializă renală cronică, care au șunturi periferice construite în scopuri de dializă, au, de obicei, un debit în șunturile lor de aproximativ 600 ml / minut². Deoarece debitele uteroplacentare la termen (aproape 600 ml / minut) sunt în esență aceleași cu cele din șunturi produse artificial, nu este surprinzător că există similitudini între modificările cardiovasculare la pacienții evocați și modificările cardiovasculare la femeia însărcinată, mai ales când se apropie de termen.

În ambele circumstanțe există dovezi de circulație periferică crescută, scăderea rezistenței periferice, creșterea frecvenței cardiace, creșterea debitului cardiac

și creșterea volumului plasmatic. Acest model particular poate fi folosit pentru a explica o serie de alte modificări legate nu în mod direct de mecanismul de evitare, ci de modificările secundare produse de circulația periferică crescută, cum ar fi creșterea fluxului de plasmă renală și modificările fiziologice asociate cu perfuzia renală crescută.

Modelul II: Sarcina ca stare de adaptare la căldură

Abrams și alții³ au arătat că există un gradient de temperatură considerabil între mamă și făt. Măsurătorile de temperatură efectuate aortic și la urechea femeii însărcinată indică faptul că temperatura miezului fetal o depășește pe cea a mamei cu 0,5° C, ceea ce reprezintă o cantitate semnificativă. Termodinamica și fizica transferului de căldură sugerează că, din cauza acestei diferențe de temperatură, fluxul de căldură de la făt la mamă este relativ constant. Drept urmare, organismul matern trebuie să-și ajusteze sistemul de termoreglare pentru a permite pierderea crescută de căldură în mediu. În afară de considerente fizice, necesitatea ajustărilor termoregulatorie materne este sugerată de observația că mamiferele homeoterme funcționează într-un interval foarte restrâns de temperaturi interne. Extremele în ambele direcții produc modificări semnificative ale funcției sistemelor fundamentale responsabile pentru întreținerea vieții⁴.

Modelul III: Sarcina ca stare hiperprogestională

Odată cu debutul gestației normale, toate sistemele materne sunt supuse creșterii nivelului de progesteron circulant. La început corpul luteum al sarcinii, iar mai târziu placentă, produc cantități mari din acest hormon. La termen, nivelurile serice pot fi de 2,5 ori mai mari decât cele considerate normale la femeile menstruate.

Temperatura corporală bazală crescută și modificările dinamicii musculare netede a uterului, a sistemului vascular, a sistemului urinar, a sistemului gastrointestinal și a sistemului respirator în sarcină au fost adesea explicate pe baza creșterii nivelului de progesteron seric. Mecanismul propus pentru a explica multe dintre aceste modificări se referă la efectul progesteronului asupra gradientului electrochimic la nivelul membranei celulare a fibrelor musculare netede individuale^{5,6}. Conform acestei ipoteze, progesteronul acționează pentru hiperpolarizarea membranei celulare, deprimând potențialul electric în repaus la membrană la un nivel sub cel al pragului normal de activare. Acest lucru pune eficient mușchiul în repaus, deoarece sunt necesare niveluri mult mai mari

de stimulare pentru a produce depolarizarea și contracția musculară ulterioară. Scăderea tonusului și scăderea generală a activității contractile se observă în majoritatea structurilor care depind de mușchiul neted pentru acțiunea lor. Aceasta include uterul, intestinul, sistemul respirator, ureterele și sistemul vascular periferic⁷.

Extinderea volumului spațiului intravascular, scăderea rezistenței periferice, creșterea frecvenței cardiace și o serie de alte modificări asociate cu starea gravidă ar putea fi teoretic explicate pe baza efectului progesteronului asupra mușchiului neted.

În general, pare puțin probabil ca un singur model să poată fi invocat pentru a explica modificările variate care au loc la femeia umană pe parcursul gestației. Este mai probabil ca toate aceste mecanisme să contribuie, împreună cu alți factori încă neidentificați, la numeroase schimbări care constituie modificările fiziologice asociate cu gestația normală a omului. Cu toate acestea, fiecare model îl ajută pe clinician să anticipeze și să integreze schimbările în multe dintre sistemele modificate. Construcțiile descrise permit transformarea sistemelor individuale într-o imagine de ansamblu mai coerentă.

Foarte impresionant este faptul că în țesutul adipos se produce metabolismul intens și complet al hormonilor steroizi (activarea, conversia și inactivarea steroizilor), care este susținută de capacitatea sa de a asigura toate enzimele necesare. De exemplu, datorită sintezei aromatizatei P450, țesutul adipos asigură un grad ridicat de conversie a androgenilor (androsterona, testosteronul) în estrone și estradiol. Acest proces este însoțit de o acumulare semnificativă de estradiol în țesutul adipos. O altă caracteristică importantă a țesutului adipos este capacitatea sa de a sintetiza peptide cu activitate hormonală și receptori care pot percepe semnalele lor. Prima adipokină descoperită recent a fost leptina, care are capacitatea să metabolizeze diverși compuși în țesutul adipos. În raport cu problema sindromului metabolic, este important să se indice capacitatea sa de a induce dezvoltarea IR în concentrații crescute, de a suprima secreția de insulină, ceea ce asigură o scădere semnificativă a toleranței la glucoză. Producția de leptină este controlată de mulți factori. Deci, glucocorticoizii, insulina, estrogenii și unele citokine, de exemplu TNF- α , îmbunătățesc biosinteza leptinei. Pe de altă parte, hormonul de creștere, acizii grași liberi și androgenii reduc formarea acestuia.

Structura acestui fenomen este complexă și multicomponentă, multe dintre componentele sale încă nu au fost suficient studiate. Dar chiar și astăzi se poate presupune că secreția inadecvată a hormonului de creștere ca răspuns la stresul alimentar, creșterea lipolizei și hiperlipidemia rezultată asigură condițiile în care se dezvoltă o scădere a sensibilității receptorilor de insulină a țesutului adipos și muscular la efectele insulinei. Dezvoltarea rezistenței la insulină, hiperinsulinemie, al cărui echivalent clinic este sindromul metabolic.

Hiperlipidemia, datorată hiperinsulinemiei crește tendința de agregare a trombocitelor, ceea ce duce la intrarea

factorului de creștere a trombocitelor în circulație. Mediul metabolic format din cauza hiperinsulinemiei, care se caracterizează printr-un conținut ridicat de glucoză, acizi grași, lipide și factori de creștere, servește ca o sursă puternică de energie care stimulează proliferarea celulelor.

În baza rezultatelor a mai multor ani de cercetări de laborator și clinice efectuate în laboratorul lui Dilman V. M., autorul ia în considerare tiparele modificărilor legate de vârstă în cele trei homeostate principale ale corpului la om: energie, adaptativă și reproductivă. Conform acestui model, formarea funcției acestor homeostazii, funcționarea și stingerea lor odată cu înaintarea în vârstă apar conform unui singur mecanism cheie. Se bazează pe o scădere legată de vârstă a sensibilității hipotalamusului (o creștere a pragului său) la efectele reglatoare ale semnalelor periferice. Pe exemplul unui homeostat de reproducere, arată scăderea treptată a gradului de sensibilitate a nucleilor hipotalamici, asociată vârstei care influențează estradiolul, ceea ce necesită o creștere treptată a intensității acestui semnal, astfel încât să se realizeze un mecanism de comunicare, adică feedback pozitiv, „eliberarea” de LH, provocând o ruptură a foliculului dominant și a ovulației. În consecință, acest mecanism rămâne o condiție stabilă pentru reproducere. Cu toate acestea, odată cu vârsta, din cauza creșterii continue a pragului de sensibilitate al hipotalamusului la influența estrogenului, chiar și un stimul estrogenic crescut devine deficitar exact pentru implementarea mecanismului feedback pozitiv și, ca urmare, apare o stare anovulatorie constantă cu următoarea dezvoltare a amenoreei legate de vârstă (postmenopauză). Trebuie subliniat faptul că lanțul tulburărilor metabolice ale homeostazei sunt asociate cu dezvoltarea energiei. În procesul de ontogeneză, s-a demonstrat că are un caracter comun și poate fi urmărit ca exemplu la toate speciile de mamifere⁸.

Metabolismul lipidic în sarcina fiziologică

Acumularea maternă de depozite de grăsime și hiperlipidemia sunt cele două modificări principale ale metabolismului lipidic care apar în timpul sarcinii⁹.

Mai mult, acizii grași esențiali (EFA) și acizii grași polinesaturați cu lanț lung (LCPUFA) sunt necesari pentru creșterea și dezvoltarea fetală și trebuie să fie obținuți din circulația maternă.

Acumularea de grăsime în depozitele materne are loc în primele două treimi ale gestației. Hiperfagia maternă crește disponibilitatea substraturilor, care împreună cu niveluri mai ridicate de insulină și chiar o sensibilitate crescută la insulină în timpul sarcinii timpurii, are ca rezultat o lipogeneză crescută¹⁰. Un al doilea factor care pare să contribuie la acumularea de depozite de grăsime în timpul sarcinii timpurii este activitatea crescută a lipazei lipoproteice din țesutul adipos (LPL)¹¹. Această enzimă, ancorată în forma sa activă în endotelul capilar al țesuturilor extrahepatice, hidrolizează TAG care circulă în plasmă sub formă de lipoproteine bogate în TAG (adică, chilomicroni și VLDL), precum și produsele hidrolitice, acizii grași și glicerolul, sunt preluate în cea mai mare par-

te de țesutul subiacent¹². În acest fel, activitatea LPL fiind o condiție prealabilă pentru absorbția acizilor grași din TAG circulant de către țesutul adipos, creșterea acesteia în timpul sarcinii timpurii ar contribui, de asemenea, la acumularea de lipide în depozitele maternelor. Creșterea acumulării depozitelor de grăsime se oprește sau chiar scade în ultima treime a gestației¹³, ca o consecință atât a activității lipolitice a țesutului adipos îmbunătățit (vezi mai târziu), cât și a activității scăzute a LPL a țesutului adipos. S-a constatat la femeile însărcinate târziu că activitatea LPL postheparină scade în timpul celui de-al treilea trimestru de gestație, iar studiile efectuate la șobolani gravide târziu au constatat că o astfel de modificare corespunde unei scăderi a activității enzimei în țesutul adipos¹⁰. Astfel, starea anabolică prezentă în țesutul adipos în timpul sarcinii timpurii trece la o defalcare netă a lipidelor maternelor, care coincide cu cea mai mare rată de creștere a fătului.

Rolul ML în evoluția sarcinii și a dezvoltării fătului;

Pe baza importanței lipidelor maternelor pentru dezvoltarea fetală, acest articol trece în revistă schimbările majore ale metabolismului lipidelor care apar în timpul sarcinii normale și implicațiile acestora în dezvoltarea fetală. Deși modificarea lipidelor și lipoproteinelor serice a fost investigată în mod exhaustiv în timpul și după sarcină, modificările relative înregistrate variază foarte mult între diferite studii.¹⁴

Metabolizarea lipidelor se schimbă foarte mult în timpul sarcinii fiziologice^{15,16} dar modul în care aceste modificări afectează depunerea lipidelor în țesutul adipos al fătului și ulterior creșterea nu este înțeleasă complet. Disponibilitatea de substraturi pentru făt depinde de concentrarea lor în circulația maternă și în măsura în care sunt transportate transplacentar. Sarcina fiziologică este asociată cu o serie largă de adaptări metabolice care pot influența, de asemenea, metabolismul lipidelor și lipoproteinelor. Creșterea fătului depinde de factori metabolici materni¹⁴. În timpul gestației, mama trebuie să își adapteze propriul metabolism pentru a menține continuu extragerea nutrienților prin placentă pentru a susține dezvoltarea fătului. E bine știut, cantitativ, glucoza și aminoacizii sunt substanțele nutritive care traversează placentă în cantități mai mari și fătul este în dependență continuă de acești compuși. Glucoza fiind utilizată de către făt ca principalul substrat oxidativ⁹. Deși o relație între nivelul plasmatic matern de glucoză și creșterea fetală a fost dovedit atât la gravida sănătosă cât și la femeia cu diabet^{17,18}, există și rapoarte în care nu a fost găsită această corelație^{19,20} care indică faptul că și alți factori pe lângă disponibilitatea glucozei contribuie activ la creșterea fătului. Placentă este practic impermeabilă la lipide, cu excepție pentru acizii grași liberi și corpii cetonic. Alternativ, deși lipidele traversează bariera placentară cu dificultate²¹, modificările metabolismului lipidic matern contribuie și el la dezvoltarea fetală și a fost raportat că triacilglicerolii materni (TAG) și acizii grași neesterificați (NEFA) corelează cu nivelul de lipide din sânge a cordonului ombilical și creșterea fătului²².

Modificările în metabolismul lipidic matern în timpul gestației au implicații importante pentru creșterea fetală. Două manifestări marcante ale modificării metabolismului lipidelor maternelor care apar în timpul gestației sunt acumularea țesutului adipos matern și dezvoltarea hiperlipidemiei maternelor^{23,24}.

O altă alterare care contribuie la modificările anabolice prezente în țesutul adipos în timpul sarcinii timpurii este capacitatea unică a țesutului de a reutiliza intracelular glicerolul eliberat de-a lungul lipolizei. În condiții normale, activitatea neglijabilă a glicerol kinazei în țesutul adipos împiedică utilizarea glicerolului pentru sinteza glicerol-3-fosfatului și utilizarea acestuia pentru sinteza TAG. Cu toate acestea, o creștere a activității glicerol kinazei și a capacității sale ulterioare de a metaboliza glicerina a fost găsită la rozătoare în condiții de hiperinsulină emisă și acumularea crescută de grăsime, cum ar fi obezitatea¹⁰. Mai recent, s-a raportat că capacitatea in vitro a țesutului adipos de a lua nu numai glucoză, ci și glicerol și de a le converti în glicerid glicerol este îmbunătățită semnificativ la șobolani gravide de 7 zile, comparativ cu șobolani gravizi sau la sfârșitul sarcinii. Activitatea lipolitică inferioară, împreună cu capacitatea crescută a țesutului pentru sinteza glicerol-3-fosfatului pentru sinteza TAG atât din glicole, cât și din glicerina eliberată intracelular are ca rezultat o acumulare intracelulară netă de TAG. Aceste modificări combinate cu creșterea lipogenezei și a activității LPL care controlează hidroliza TAG circulant și absorbția produselor sale (NEFA și glicerol), explică acumularea sporită de depozite de grăsime care are loc în prima parte a sarcinii. Deoarece toate aceste căi sunt stimulate de insulină, se propune o reacție crescută la insulină în prezența unui răspuns crescut al celulelor b pancreatice la stimulul insulinotrop al glucozei care a fost găsit atât la femeile gravide timpurii și la șobolani ar fi principala forță motrice pentru acumularea depozitului net de grăsime în acest stadiu al sarcinii. Starea anabolică a țesutului adipos durează¹¹ în timpul sarcinii timpurii se trece la o stare catabolică netă în ultima treime a gestației, după cum arată o activitate lipolitică mai ridicată a țesutului adipos și o activitate LPL mai mică²⁵.

Prezența unor niveluri plasmatic ridicate de hormoni placentari despre care se știe că au efecte lipolitice (de exemplu, lactogen uman placentar), o producție crescută de catecolamine secundare hipoglicemiei maternelor și starea rezistentă la insulină prezentă în acest stadiu, pare a fi responsabil pentru defalcarea netă a depozitelor de grăsime maternelor, provocând în mod constant creșteri ale nivelului plasmatic de NEFA și glicerol în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină²⁶.

Stresul oxidativ este prezent în sarcinile normale^{27,28} și ar putea fi rezultatul hiperlipidemiei maternelor. Cu toate acestea, creșterile indicilor de stres oxidativ asupra valorilor de control au fost asociate cu rezultatul modificat al sarcinii, așa cum s-a arătat în diabet zaharat²⁹, preeclampsie și restricție de creștere intrauterină (IUGR).³⁰

Se știe că condițiile care restricționează sau modifică oricare dintre aceste manifestări - cum ar fi hipotiroidismul sau excesul diabetului zaharat în prima jumătate a gestației - va afecta foarte mult creșterea fetală și sfârșitul gestației, chiar dacă acestea vor fi compensate de un tratament hormonal adecvat în a doua jumătate a termenului de gestație³¹.

Deși nu există un consens asupra evenimentelor fiziopatologice care stau la baza stresului oxidativ în aceste condiții, s-a propus că suplimentele cu antioxidanți în timpul sarcinii pot fi benefice atât pentru mamă, cât și pentru fătul ei.

Criteriile de apreciere (control) a ML (analize serologice, endocrinologice, etc.)

Profilul lipidic este utilizat pentru a detecta afecțiuni primare și secundare ale lipidelor (hiper- sau hipolipemii) și include de obicei colesterolul total (TC), lipoproteina de înaltă densitate (HDL), triglicerida (TG), lipoproteina cu densitate mică (LDL) și lipoproteină cu densitate foarte mică (VLDL). Parametrii măsuți sunt colesterolul, TG și HDL, în timp ce valorile calculate sunt LDL, VLDL și un factor de risc cardiac TC / HDL³². Raportul TC / HDL este unul dintre factorii determinanți ai predispoziției la riscul de ateroscleroză, cu o valoare acceptată de <4,5 la bărbați și <5, respectiv, la femei, dincolo de care acestea sunt expuse riscului de ateroscleroză.³²

Raportul TC / HDL s-a dovedit a fi, de asemenea, ridicat în hipertensiunea indusă de sarcină și pre-eclampsie, comparativ cu sarcina normală.³³ Hiperlipemia se referă la creșterea concentrațiilor plasmatice de TG sau colesterol, ambele expunând organismul la pericole de formare a plăcilor aterosclerotice, hipertrigliceridemia fiind mai frecventă. O parte din colesterolul organismului este derivat din aportul alimentar, dar majoritatea este sintetizată de ficat și de alte țesuturi. Un studiu realizat de Brites et al.³⁴ a arătat că riscul de boli de inimă scade cu 2-3% pentru fiecare scădere de 1% a nivelului de colesterol. Ciclul hormonal feminin este un sistem rafinat controlat, care include hipotalamusul, hipofiza, suprarenala, glanda tiroidă și țesuturile gonadale; care implică atât circuite de feedback pozitive, cât și negative. Modificările concentrațiilor hormonale ovariene în timpul ciclului menstrual s-a presupus că au legătură cu variațiile lipidelor serice lunar observate la femeile menstruate. Hormonii tiroidieni afectează nivelul hormonilor steroizi sexuali și hormonii sexuali înșiși contribuie la reglarea metabolismului lipidic.

Se știe că estrogenul și progesteronul afectează volumul plasmatic și o expansiune a volumului plasmatic contribuie la scăderea TC.³⁵ Deoarece estrogenul stimulează sinteza receptorilor LDL și scade nivelul plasmatic al LDL, ar putea reduce incidența bolilor coronariene (CHD)³⁶. Studiul realizat de Ikepeazu et al.³⁷ a arătat o asociere între menopauză precoce și târzie și profilul lipidic al femeilor aflate în postmenopauză și relevă, de asemenea, o posibilă predispoziție către profilul lipidic nefavorabil și riscul de CHD cu progres de la vârsta timpurie la menopauză târzie. În timpul sarcinii, metabolismul matern trebuie să

satisfacă cerințele fătului în curs de dezvoltare în plus față de cerințele energetice ale mamei.³⁸

Sarcina precoce este considerată faza anabolică, caracterizată printr-o producție hepatică crescută de trigliceride (TG) și o îndepărtare sporită a TG-urilor din circulație, ceea ce duce la o depunere crescută de grăsime în țesutul adipos matern. În schimb, sarcina târzie este denumită faza catabolică; eliberarea de acizi grași liberi din adipocite este îmbunătățită atât datorită rezistenței relative la insulină, cât și stimulării lipazei sensibile la hormoni de către hormoni placentari.³⁸ În consecință, metabolismul lipidelor materne este modificat în mod specific în timpul sarcinii. Astfel, se consideră că TG-urile crescute și acumularea de LDL în timpul sarcinii crește riscul de deteriorare endotelială³⁹, în ciuda faptului că există o preponderență a HDL flotant în gestarea târzie. Creșterea în greutate și obiceiurile dietetice au un efect asupra metabolismului lipidic al femeilor însărcinate, în timp ce observațiile la cobai și șobolani sugerează că manipulările aportului alimentar matern în timpul gestației modifică permanent sinteza de colesterol și concentrațiile de colesterol în plasmă.⁴⁰ S-a raportat că dimensiunea corporală mică la naștere este asociată cu un profil lipidic aterogen (LDL- colesterol plasmatic ridicat și concentrație scăzută a colesterolului HDL)³².

Hipertrigliceridemia maternă la gestație târzie rezultă din juxtapunerea mai multor factori: lipoliza îmbunătățită a țesutului adipos facilitând disponibilitatea în ficat a substraturilor pentru sinteza trigliceridelor și contribuind la fluxul crescut de lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) în circulație;³¹ hiperfagia maternă și absorbția lipidelor intestinale nemodificate crescând formarea chilomicronului din lipidele dietetice;⁴¹ activitatea redusă a lipoproteinelor lipazice (LPL) în țesuturile extrahepatice (în special țesutul adipos) care nu permite o îndepărtare a trigliceridelor proporțională cu producția sporită a acestora. Se propune ca aceste modificări să fie, de asemenea, responsabile pentru compoziția modificată a VLDL la sfârșitul sarcinii. În condițiile lipsei de hrană, utilizarea glicerolului eliberat din țesutul adipos ca substrat gluconeogen preferențial și cetogenia maternă îmbunătățită garantează disponibilitatea combustibililor pentru făt. Chiar înainte de naștere, creșterea activității LPL a glandei mamare este responsabilă pentru reducerea trigliceridelor circulante și pregătește mama pentru alăptare.⁴²

Unii investigatori au descoperit asocieri între greutatea scăzută la naștere și concentrații scăzute de HDL-colesterol sau concentrații plasmatice mari de TG, în timp ce alții au găsit o asociere între lungimea corporală scurtă la naștere sau circumferința abdominală redusă și concentrații crescute de TC, LDL-colesterol și apolipoproteină B. Aceste observații provin de obicei din studii care au implicat subiecți caucazieni, în timp ce puține informații au fost date despre femeile de alta rasă.³¹

Dereglările ML în sarcină

Unele studii au arătat că cea mai dramatică afectare a profilului lipidelor și lipoproteinelor în sarcina normală este trigliceridemia serică, care poate fi de două sau trei

ori mai înaltă în al treilea trimestru de sarcină în raport cu nivelurile la femeile care nu sunt însărcinate. Principiul modulator al acestei hipertrigliceridemii este estrogenul, deoarece sarcina este asociată cu hiperestrogenemie. Acest lucru coroborează cu descoperirea anterioară a Balley și colab.⁴³, [23] care au observat o creștere progresivă a TC seric, HDL, LDL, VLDL și TG în diferite stadii ale sarcinii. Creșterea continuă înregistrată în acel studiu, cu toate acestea este în contrast cu constatarea lui Butte⁴⁴, care a raportat o scădere inițială a concentrațiilor TC și LDL în primul trimestru, urmată de o creștere în trimestrul al doilea și al treilea. Rezultatele TC, de asemenea, coincid cu constatarea lui Omorogiowa A. et al.,⁴⁵ care au raportat creșteri semnificative continue ale TC cu avansarea vârstei gestaționale și Kurpińska A et al.^{46,47} care au raportat niveluri semnificativ crescute de TC, TG, LDL și VLDL în toate trimesterele. Creșterea medie a TC de la primul trimestru până la al treilea trimestru (0,67 mmol / L) a fost mai mare decât cea a TG (0,36 mmol / L). Acest lucru a fost în contrast cu activitatea lui Herrera și colab.,⁹ care au raportat creșteri semnificative a nivelului plasmatic matern TC și TG de la primul până la al treilea trimestru de sarcină, modificarea TG fiind mai mare decât cea pentru TC. Factorul de risc cardiac (TC / HDL) a fost calculat pentru diferite trimestre ca predictor al aterosclerozei la gravide. S-a observat o scădere continuă, care corespunde cu concluziile lui De et al.³³ care au raportat o scădere a TC / HDL în timpul sarcinii. În plus față de relevanța TC / HDL ca predictor al aterosclerozei, semnificația raportului TC / HDL modificat indică riscuri suplimentare în hipertensiunea arterială indusă de sarcină (PIH). Winkler et al.³⁸ au raportat o asociere între concentrația crescută de TG plasmatic, LDL dens mic și scăderea HDL. Nivelurile crescute de TG deja prezente în primul trimestru din cauza hiperestrogenemiei pot fi responsabile de creșterea LDL observată în stadiile incipiente ale sarcinii.

Rezumat și concluzii (recomandări)

Starea gravidă se caracterizează printr-o multitudine de modificări ale fiziologiei normale a femeii gravide. Înțelegerea unora dintre mecanismele majore care produc aceste schimbări este utilă în analiza simptomelor și problemelor care apar pe parcursul unei gestații normale. Atunci când boala asociată este prezentă, înțelegerea acestor modificări devine mai importantă prin faptul că ele trebuie diferențiate de modificările fiziopatologice provocate de procesul bolii. Interacțiunea dintre boală și fiziologia gestațională poate îngreuna diagnosticul și managementul adecvat al femeii însărcinate. Atunci când o femeie însărcinată necesită terapie medicală sau chirurgicală, serviciile consultative ale unui medic obstetrician sau clinician instruiți în complexitatea fiziologiei materne sunt absolut critice pentru gestionarea corectă a problemelor clinice. Modificările aduse de

organismul matern de starea de sarcină sunt importante, deoarece în multe cazuri imită răspunsuri fiziopatologice la boală. Dacă constelația modificărilor care apar în mod normal în sarcină sunt interpretate greșit ca semne ale proceselor bolii, femeia gravidă sau puerperală poate fi supusă unor intervenții de diagnostic și terapeutice care nu numai că sunt inutile, dar pot fi și periculoase pentru mamă și făt. Deoarece există atât de multe schimbări specifice sistemului în cursul sarcinii, este dificil să se dezvolte o imagine de ansamblu fiziologică totală. Există, însă, o serie de stări fiziologice adaptative bine descrise care produc schimbări în sistemele umane similare cu cele observate în sarcină. Aceste stări adaptive pot fi utilizate ca modele sau construcții pentru a ajuta la integrarea diverselor modificări în sistemele fiziologice care apar pe parcursul gestației normale. Printre stările fiziologice care produc modificări de adaptare similare cu cele observate în sarcină se numără prezența unei fistule arteriovenoase de dimensiuni moderate, aclimatarea la încălzirea crescută a mediului sau internă și ajustările la nivelurile crescânde ale progesteronului circulant. Dovada crescândă sugerează că TG-ul matern este un factor nerecunoscut și mai puternic în excesul de grăsimi fetale în exces decât glucoza la mamele tolerante la glucoză cu obezitate. După cum s-a descris, riscul poate apărea devreme în sarcină și este legat atât de surse dietetice, cât și de endogene de TGs. Datele susțin că nivelurile de TG sunt mai mari la femeile obeze primar și mai târziu în sarcină și, mai important, compoziția corporală la nou-născut este foarte corelată cu expunerea la TG matern.

Astfel, creșterea fetală în exces nu se limitează la sarcinile cu GDM, iar excesul de grăsime fetală nu se limitează la glucoză ca substrat³⁸. Implicațiile terapeutice clinice pot necesita o schimbare de paradigmă către identificare și tratament. Identificarea precoce sau pre-sarcină a tuturor mamelor cu risc de suprapondere fetală poate necesita mai mulți indici de risc metabolic care includ un istoric al unui sugar afectat anterior și care evaluează nu numai glucoza și creșterea în greutate pe parcursul gestației. Direcționarea timpurie și tratamentul indicelui de masă corporală maternă, alimentației, lipidelor, IR și, probabil, microbiomului și metabolomului matern pot fi necesare pentru atenuarea excesului de adipozitate la nou-născuți și pentru a avea un impact semnificativ asupra riscului pentru obezitatea infantilă, sindrom dismetabolic și bolile cardiovasculare ulterioare.

Criteriile de control și corijare ar fi posibile prin schimbarea modului sănătos de viață menținerea unui proces dietetic bine optimizat pe parcursul sarcinii, precum și modelarea metodelor de corijare medicamentoasă (biguanide, antiolesterol, statine), aditive alimentare (proenzime, provitamine, aminoacizi) și fitobotanice.

REVIUL LITERATURII

1. Burwell CS, Strayhorn WD, FD et al: urwell CS en. investigator, using. *Circ Dur pregnancy Arch Intern Med* 62 979, 1938. 1938.
2. Johnson G, Blythe WB: Hemodynamic effects of arteriovenous shunts used for hemodialysis. *Ann Surg* 171 (5): 715 1970. johnson1970.pdf. :Ann Surg 171 (5): 715,.
3. Abrams R, Caton D, Curet LB, Crenshaw C, Mann L, Barron DH. Fetal brain-maternal aorta temperature differences in sheep. *Am J Physiol*.1969;217(6):1619-1622. doi:10.1152/ajplegacy.1969.217.6.1619
4. Macaulay JH, Randall NR, Bond K, Steer PJ. Continuous monitoring of fetal temperature by noninvasive probe and its relationship to maternal temperature, fetal heart rate, and cord arterial oxygen and pH. *Obstet Gynecol*. 1992;79(3):469-474. doi:10.1097/00006250-199203000-00029
5. McDonald SD, Ray J, Teo K, et al. Measures of cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis in a cohort of women with a remote history of preeclampsia. *Atherosclerosis*. 2013. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.020
6. Watts DC. Clinical Aspects of Albumin. *Biochem Soc Trans*. 1980;8(1. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal Lipids and Fetal Overgrowth: Making Fat from Fat. *Clin Ther*. 2018;40(10):1638-1647. doi:10.1016/j.clinthera.2018.08.0071):160-161. doi:10.1042/bst0080160b
7. Egarter CH, Husslein P. 4 Biochemistry of myometrial contractility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1992;6(4):755-769. doi:10.1016/S0950-3552(05)80187-7
8. Dilman V.M. *Development, Aging, and Disease: A New Rationale for an Intervention Strategy*. Harwood Ac. (Young JK, ed.); 1994.
9. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clin Lipidol*. 2010;5(6):899-911. doi:10.2217/clp.10.64
10. Herrera E, Del Campo S, Marciniak J, Sevillano J, Ramos MP. Enhanced utilization of glycerol for glyceride synthesis in isolated adipocytes from early pregnant rats. *J Physiol Biochem*. 2010;66(3):245-253. doi:10.1007/s13105-010-0031-9
11. Herrera E, Lasunción MA, Gomez-Coronado D, Aranda P, López-Luna P, Maier I. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158(6):1575-1583. doi:10.1016/0002-9378(88)90193-7
12. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clin Lipidol*. 2010;5(6):899-911. doi:10.2217/clp.10.64
13. Herrera E, Munilla MA. Maternal Lipid Metabolism and Its Implications for Fetal Growth. *Placent Funct Fetal Nutr*. 1997;39(12):169-182.
14. Nasioudis D, Doulaveris G, Kanninen TT. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol*. 2019;71(2). doi:10.23736/S0026-4784.18.04330-7
15. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res*. 1996;37(2):299-308.
16. Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes*. 1992;41(12):1651-1659. doi:10.2337/diabetes.41.12.1651
17. Jiménez-Moleón JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-del-Castillo JD, García-Martín M, Lardelli-Claret P, Gálvez-Vargas R. Impact of different levels of carbohydrate intolerance on neonatal outcomes classically associated with gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002. doi:10.1016/S0301-2115(01)00575-9
18. Pedersen J. Glucose Content of the Amniotic Fluid in Diabetic Pregnancies. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2008;15(4):342-350. doi:10.1530/acta.0.0150342
19. Evers I, De Valk H, Mol B, Ter Braak E, Visser G. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia*. 2002;45(11):1484-1489. doi:10.1007/s00125-002-0958-7
20. Schwartz R, Gruppuso PA, Petzold K, Brambilla D, Hiilesmaa V, Teramo KA. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care*. 1994;17(7):640-648. doi:10.2337/diacare.17.7.640
21. Rodie VA, Caslake MJ, Stewart F, et al. Fetal cord plasma lipoprotein status in uncomplicated human pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Atherosclerosis*. 2004. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.04.026
22. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(4):259-270. doi:10.1002/dmrr.390
23. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: The Toronto tri-hospital gestational diabetes project. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):146-156. doi:10.1016/0002-9378(95)90183-3
24. Sameshima H, Kamitomo M, Kajiya S, Kai M, Furukawa S, Ikenoue T. Early glycemic control reduces large-for-gestational-age infants in 250 Japanese gestational diabetes pregnancies. *Am J Perinatol*. 2000;17(7):371-376. doi:10.1055/s-2000-13450
25. Williams C, Coltart TM. Adipose Tissue Metabolism in Pregnancy: the Lipolytic Effect of Human Placental Lactogen. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1978;85(1):43-46. doi:10.1111/j.1471-0528.1978.tb15824.x

26. Villafan-Bernal JR, Acevedo-Alba M, Reyes-Pavon R, et al. Plasma Levels of Free Fatty Acids in Women with Gestational Diabetes and Its Intrinsic and Extrinsic Determinants: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2019;2019:7098470. doi:10.1155/2019/7098470
27. Morris JM, Gopaul NK, Endresen MJR, et al. Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1998;105(11):1195-1199. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb09974.x
28. Peuchant E, Brun JL, Rigalleau V, et al. Oxidative and antioxidative status in pregnant women with either gestational or type 1 diabetes. *Clin Biochem.* 2004;37(4):293-298. doi:10.1016/j.clinbiochem.2003.12.005
29. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, et al. Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin Sci.* 2004;106(1):93-98. doi:10.1042/CS20030175
30. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, Vimala N, Satyam A, Mittal S. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;94(1):23-27. doi:10.1016/j.ijgo.2006.03.025
31. Neboh E, Emeh J, Aniebue U, Ikekpeazu E, Maduka I, Ezeugwu F. Relationship between lipid and lipoprotein metabolism in trimesters of pregnancy in Nigerian women: Is pregnancy a risk factor? *J Nat Sci Biol Med.* 2012;3(1):32. doi:10.4103/0976-9668.95944
32. Neboh EE, Emeh JK, Aniebue UU, Ikekpeazu EJ, Maduka IC, Ezeugwu FO. Relationship between lipid and lipoprotein metabolism in trimesters of pregnancy in Nigerian women: Is pregnancy a risk factor? *J Nat Sci Biol Med.* 2012;3(1):32-37. doi:10.4103/0976-9668.95944
33. De J, Mukhopadhyay AK, Saha PK. Study of serum lipid profile in pregnancy induced hypertension. Vol 21.; 2006.
34. Brites FD, Bonavita CD, Cloës M, et al. VLDL compositional changes and plasma levels of triglycerides and high density lipoprotein. *Clin Chim Acta.* 1998;269(2):107-124. doi:10.1016/S0009-8981(97)00193-9
35. Cullinane EM, Yurgalevitch SM, Saritelli AL, Herbert PN, Thompson PD. Variations in plasma volume affect total and low-density lipoprotein cholesterol concentrations during the menstrual cycle. *Metabolism.* 1995;44(8):965-971. doi:10.1016/0026-0495(95)90090-X
36. An Phan BP, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. *Int J Womens Health.* 2014;6-185. doi:10.2147/IJWH.S38133
37. Ikekpeazu EJ, Neboh EE, Maduka IC, Ejezie FE, Ufelle S. *Menopausal Syndrome: Effect on Serum Lipid and Lipoprotein Profiles.* Vol 20.; 2009.
38. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, et al. *Low Density Lipoprotein (LDL) Subfractions during Pregnancy: Accumulation of Buoyant LDL with Advancing Gestation.*; 2000. <https://academic.oup.com/jcem/article/85/12/4543/2852752>.
39. Naveed Sattar, Ian A. Greer, Jacqueline Loudon, Grace Lindsay, Michael McConnell, James Shepherd AJP. Lipoprotein Subfraction Changes in Normal Pregnancy: Threshold Effect of Plasma Triglyceride on Appearance of Small, Dense Low Density Lipoprotein. Glasgow Royal Infirmary; 1997. <https://academic.oup.com/jcem/article/82/8/2483/2877636>.
40. Lucas A, Baker BA, Desai M, Hales CN. Nutrition in pregnant or lactating rats programs lipid metabolism in the offspring. *Br J Nutr.* 1996;76(4):605-612. doi:10.1079/bjn19960066
41. Cantin C, Fuenzalida B, Leiva A. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy: Potential modulation of cholesterol transport through the human placenta and lipoprotein profile in maternal and neonatal circulation. *j.* 2020;94. doi:10.1016/j.placenta.2020.03.007
42. M.A. HE· G-CD· L. *Lipid Metabolism in Pregnancy.* Vol 51, N 2.; 1987.
43. Bailey SM, Udoh US, Young ME. Circadian regulation of metabolism. *J Endocrinol.* 2014;222(2). doi:10.1530/JOE-14-0200
44. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: Normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 SUPPL.):1256-1261. doi:10.1093/ajcn/71.5.1256
45. Omorogiuwa A. OMO. Lipid profile patterns in the three trimesters of pregnancy. *Am J Res Commun.* 2015;3(7):129-140.
46. Esfarjani SV, Irvani E, Azar MR. Determination of the lipid profile of cord blood in neonates and its correlation with maternal age in Iran. *J Compr Pediatr.* 2013;4(1):72-76. doi:10.17795/compreped-6347
47. Kurpińska AK, Jarosz A, Ozgo M, Skrzypczak WF. Changes in lipid metabolism during last month of pregnancy and first two months of lactation in primiparous cows - Analysis of apolipoprotein expression pattern and changes in concentration of total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides. *Pol J Vet Sci.* 2015;18(2):291-298. doi:10.1515/pjvs-2015-0038