

# Hyperlipoproteinaemia terhességben

Ábel Tatjana dr.<sup>1</sup> ■ Blázovics Anna dr.<sup>2</sup> ■ Kemény Márta dr.<sup>1</sup>  
Lengyel Gabriella dr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Állami Egészségügyi Központ, Szakrendelő Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziái Intézet, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A várandósság ideje alatt a lipoproteinszintek változása élettani folyamat. Hyperlipoproteinaemiás betegeknek a terhesség tervezésétől az újszülött szoptatásának befejezéséig nem ajánlott statinok, fibrátok szedése az esetleges teratogén hatások miatt. Terhesség során a hipertriglyceridaemia ritkán akut pancreatitishez vezethet. Az akut pancreatitis kezelése megegyezik a nem várandós betegek kezelésével. További nagy betegszámot felölelő vizsgálatok szükségesek annak megítéléséhez, hogy a terhességben kialakult vérsírszintváltozások milyen mértékű cardiovascularis kockázatot jelentenek a későbbi évek során. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 753–757.

**Kulcsszavak:** akut pancreatitis, hypercholesterinaemia, hipertriglyceridaemia, terápia, terhesség

## Hyperlipidemia in pregnancy

Physiological changes in lipoprotein levels occur in normal pregnancy. Women with hyperlipoproteinemia are advised to discontinue statins, fibrates already when they consider pregnancy up to and including breast-feeding the newborn, because of the fear for teratogenic effects. Hypertriglyceridemia in pregnancy can rarely lead to acute pancreatitis. Management of acute pancreatitis in pregnant women is similar to that used in non-pregnant patients. Further large cohort studies are needed to estimate the consequence of supraphysiologic hyperlipoproteinemia or extreme hyperlipoproteinemia in pregnancy on the risk for cardiovascular disease later in life. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 753–757.

**Keywords:** acute pancreatitis, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, pregnancy, treatment

(Beérkezett: 2011. március 16.; elfogadva: 2011. március 31.)

### Rövidítések

apo B = apolipoprotein B; CETP = koleszterinészter-transzportprotein; CV = (cardiovascular) cardiovascularis; FFA = (free fatty acid) szabad zsírsav; FH = familiáris hypercholesterinaemia; HDL = (high density lipoprotein) nagy denzitású lipoprotein; HL = hepaticus lipáz; LDL = (low density lipoprotein) kis denzitású lipoprotein; LPL = lipoproteinlipáz; VLDL = (very low density lipoprotein) nagyon kis denzitású lipoprotein

A terhesség során az ösztrogén, a progeszteron és a humán placentáris laktogén hatására változnak a plazmalipidek szintjei [1]. Az első 8 hétben észlelt átmeneti csökkenés után a hormonszintek – ezen belül is döntően az ösztrogén – növekedése miatt a 2. és 3. trimeszterben 2–4-szeresére nő a triglicerid és körülbelül 50%-kal a ko-

leszterin koncentrációja [2]. Ebben döntő szerepet játszik a zsírszövet lipolitikus aktivitásának növekedése, amelynek következtében megnő a szabad zsírsav (free fatty acid, FFA) kiáramlása, és fokozódik a máj very low density lipoprotein (VLDL) termelése (1. ábra). Emellett csökken a VLDL keringésből történő eliminációja is a zsírszöveti lipoproteinlipáz (LPL) aktivitásának csökkenése miatt [3]. A VLDL mennyisége tehát a termelés fokozódása és az elimináció csökkenése miatt nő meg. Amíg a triglicerid/koleszterin arány a VLDL-ben változatlan marad a terhesség során, addig a low density lipoproteinben (LDL) és a high density lipoproteinben (HDL) ez az arány megnő [4]. Ennek oka egyrészt az, hogy a 2. trimeszterben fokozódik a koleszterinészter-transzportprotein (CETP) aktivitása, amely a VLDL-ből történő triglicerid LDL-be és HDL-be történő transz-



szerint teratogének, ezért nem adhatók terhességben és a szoptatás ideje alatt sem [13]. Az Adult Treatment Panel III of the American National Cholesterol Education Program ajánlásában jelenleg az epesavkötő gyanúkat jelentik az egyedüli lehetőséget az FH-s terhességben történő koleszterincsökkentés kezelésére [14]. Ezek a gyógyszerek azonban nem igazán hatékonyak, és emésztőrendszeri mellékhatások is előfordulnak.

*Ha szükséges a kezelés, akkor mennyi legyen terhességben a koleszterinszint célértéke?*

A koleszterin elengedhetetlen a születendő gyermek részére, a placentáris szteroid- és a membránképződéshez egyaránt. A kérdés megválaszolásához nagy elemszámú, kontrollált, hosszú távú vizsgálatok szükségesek.

### Hypertriglyceridaemia

Mérsékelt hypertriglyceridaemia a fiziológiás terhesség kapcsán is kialakul. Azonban egyes esetekben a trigliceridszint meghaladhatja a 11 mmol/l szintet, aminek következtében az akut pancreatitis esélye megnő [15]. Ebben egyéb – a terhesség előtt is már meglévő – hypertriglyceridaemiára hajlamosító tényező vagy tényezők is szerepet játszanak, amelyek a következők:

- A hypertriglyceridaemiák primer okai – többek között – a familiáris hypertriglyceridaemia és a familiáris kombinált hyperlipoproteinaemia.
- Szekunder okok, amelyek miatt jóval gyakrabban fordul elő trigliceridemelkedés: például alkoholfogyasztás, elhízás, diabetes mellitus (különösen rossz szénhidrátanyagcsere-helyzet esetében), hypothyreosis, egyes gyógyszerek (például kortikoszteroid, ösztrogén), krónikus vesebetegség vagy nefrózisszindróma, valamint szisztémás lupus erythematosus.

A terhességben kialakuló akut pancreatitis incidenciája 1:1500 és 1:3300 közötti [16]. Az eddigi eredmények alapján a pancreatitis leggyakrabban a 20–30 év közötti primiparákban, a 2.–3. trimeszterben fordul elő [17]. A hypertriglyceridaemia miatt bekövetkezett pancreatitis az esetek körülbelül 4–6%-ában alakul ki [18].

Az akut pancreatitis nemcsak az anyára, hanem a magzatra nézve is veszélyt jelent [17, 18]. Az emiatt bekövetkezett halálozási arány körülbelül 9–10% közötti [19].

A terhességben előforduló akut pancreatitis trigliceridszintet csökkentő kezelése megegyezik a nem terhesek terápiájával [17]. Az egyéb komplikációtól mentes esetekben konzervatív kezelés javasolt [20]. Az alapbetegség, például a diabetes rendezése alapvető a triglicerid szintjének csökkentésében. Emellett a zsírbetevitel csökkentése, a közepes szénláncú zsírsavak és/vagy ómega-3 zsírsavak bevitelének ajánlása [20]. A heparin, illetve inzulin/glükóz kezelés az LPL aktivitásának emelésével csökkentheti a triglicerid szintjét [21]. Súlyosabb esetben parenteralis táplálás is szóba jön [22]. Egyes

esetekben a triglicerid eliminációjához szükségessé válhat a plazmaferézis [23]. A fibrátok adása nem javasolt terhességben. Az egyéb komplikációval (például praeeclampsia) is társuló esetekben azonban az anya és/vagy a foetus védelmében ajánlott lehet a terhesség befejezése [24].

### Egyéb betegségekkel társult hyperlipoproteinaemia terhességben

A szekunder HLP-vel járó betegségek terhességben is jelen lehetnek (például obesitas, diabetes mellitus, hypothyreosis, alkoholfogyasztás és egyes gyógyszerek szedése [például a glükokortikoidok]). Ezek közül az obesitas és a diabetes mellitus a leggyakoribbak.

*Toescu és mtsai* összehasonlították a diabeteses (1-es típusú, 2-es típusú és a gestatiós diabeteses) terhesek lipidszintjeit a nem diabetesesekével [25]. Nem találtak szignifikáns különbséget a két csoport között, ezért feltételezték, hogy a terhességben kialakuló hyperlipidaemia független lehet a cukorbetegségtől. *Göbl és munkatársainak* vizsgálata azonban ettől eltérő eredményt adott [26]. Mindhárom trimeszterben 1-es és 2-es típusú diabeteses terhesek (n=173) lipídértékeit hasonlították össze egészséges (n=137) terhesekével. Pozitív összefüggést találtak az anyai triglicerid és az újszülöttek gestatiós korához képest nagyobb mérete (large-for-gestational age) között. Emellett eredményeik – nem várt módon – azt mutatták, hogy a 2-es típusú diabeteseseknél kevésbé káros a lipidek szintje, összehasonlítva a másik két csoporttal. A 3. trimeszterben az 1-es típusú diabeteses várandósok és az egészségesek lipidszintjei hasonló mértékben nőttek, de szignifikánsan károsabbak voltak a 2-es típusú diabetesesekéhez hasonlítva. Ismert, hogy a 2-es típusú diabetesesek gyakran jár atherogen dyslipidaemiával, metabolikus szindrómával és inzulinrezisztenciával. Így ez az eredmény számukra is meglepetést okozott.

A másik gyakori szekunder HLP-vel járó betegség az elhízás, amely az anyára és a magzatra nézve is veszélyekkel járhat. Ebben döntő szerepet játszik a megnövekedett anyai zsírszövet, amely miatt a normális anyagcsere egyensúlya felborul [27]. *Vahrtian és mtsai* 142, túlsúlyos és elhízott terhes nő összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, HDL-koleszterin- és trigliceridértékeit hasonlították össze normális testsúlyú terhesekével [28]. Eredményeik azt mutatták, hogy a HDL-koleszterin- és trigliceridszint emelkedése hasonló mértékű volt mindhárom vizsgált csoportban. Ezzel szemben a 2. trimeszter végén és a 3. trimeszter elején az LDL-koleszterin (p<0,001) és az összkoleszterin (p = 0,01) emelkedésének aránya alacsonyabb volt a túlsúlyosoknál és az elhízottnál, összehasonlítva a normális testsúlyúakkal. Ezenkívül a 3. trimeszterben az összkoleszterin és az LDL-koleszterin szignifikánsan kevesebb volt a vizsgált csoportban a kontrollcsoportéhoz képest. A szerzők feltételezik, hogy ennek oka az anyai elhí-

zással, túlsúllyal járó anyagcsere-homeosztázis felborulása lehet. Nem terhes elhízottakban a trigliceridszint emelkedésével megnő az LDL-molekula trigliceridtartalma, ezzel szemben koleszterintartalma csökken. Úgy gondolják, hasonló folyamat megy végbe terhesség alatt is. Ezzel magyarázható többek között a kisebb LDL-koleszterin-emelkedés és az is, hogy a triglicerid kórossá válása növeli ezekben az esetekben a szövődemények, például praeclampsia előfordulását [29].

## Terhesség során kialakuló hyperlipoproteinaemia

### Szuprafiziológiás hyperlipoproteinaemia

Terhesség alatt kialakuló szuprafiziológiás HLP-nek az adott trimeszterben 95 percentilis feletti koleszterin- és/vagy trigliceridszint-emelkedést nevezik [30]. Ennek pontos mechanizmusa nem ismert, de lehetséges, hogy egyes esetekben a terhességben zajló folyamatokhoz történő alkalmazkodás zavara áll a háttérben. Ezeknél a terheseknél megfigyelték, hogy az elsőfokú rokonságban HLP található, a triglicerid koncentrációja a szülést követően lassabban tér vissza a kiindulási értékre, valamint alacsonyabb a HDL-koleszterin-szintjük már a terhességet megelőzően és ezt követően is [31]. *Montes és mtsai* eredményei szerint ezekben a terhesekben a koleszterinszint növekedése nem tér el a fiziológiás lipidszint-emelkedéses terhesektől [32]. Egyelőre nem ismert, hogy – a gestációs diabetes mintájára – jelent-e a szuprafiziológiás HLP kockázatot, és ha igen, milyen mértékűt a szülést követően kialakuló HLP-re nézve.

### Extrém mértékű hyperlipoproteinaemia

Egyes esetekben a jelentős trigliceridszint-emelkedés a terhesség 2. trimeszterében alakul ki. Ennek okai főként olyan genetikai HLP-k (parcialis LPL-deficientia, az apoprotein CII [az LPL aktivátorának] deficientiája és az ApoE3/3 genotípussal rendelkezők), amelyek manifesztálódásához további hajlamosító tényező (például terhesség) szükséges [33, 34]. A triglicerid 11 mmol/L fölé emelkedése ezekben az esetekben is a pancreatitis veszélye miatt az előzőekben leírt terápiával kezelendő. A szülést követően ezeknek az anyáknak a triglicerid-szintje a terhesség előtti szintre csökken.

## Következtetések

A terhesség az esetek többségében mérsékelt koleszterin- és trigliceridemelkedéssel jár. A várandósok egy részében azonban kifejezett koleszterin- és/vagy trigliceridszint-emelkedés is kialakulhat. További vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, hogy a terhesség alatt kialakuló nagyobb mértékű hypercholesterinaemia az anya és/vagy a magzat számára jelent-e kockázatot

a későbbiekben esetlegesen kialakuló hyperlipoprotein-aemiára, illetve a cardiovascularis eseményekre vonatkozóan.

## Irodalom

- [1] *Herrera, E., Amusquivar, I., López-Soldado, I. és mtsai*: Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm. Res.*, 2006, 65, 59–64.
- [2] *Butte, N. F.*: Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71, 1256S–1261S.
- [3] *Brizzi, P., Tonolo, G., Esposito, F. és mtsai*: Lipoprotein metabolism during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1999, 181, 430–434.
- [4] *Rebuffé-Scrive, M., Enk, L., Crona, N. és mtsai*: Fat cell metabolism in different regions in women. Effect of menstrual cycle, pregnancy and lactation. *J. Clin. Invest.*, 1985, 75, 1973–1976.
- [5] *Alvarez, J. J., Montelongo, A., Iglesias, A. és mtsai*: Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J. Lipid Res.*, 1996, 37, 299–308.
- [6] *Iglesias, A., Arranz, M., Alvarez, J. J. és mtsai*: Cholesteryl ester transfer activity in liver disease and cholestasis, and its relation with fatty acid composition of lipoprotein lipids. *Clin. Chim. Acta*, 1996, 248, 157–174.
- [7] *Kinnunen, P. K., Unnérus, H. A., Ranta, T. és mtsai*: Activities of post-heparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase during pregnancy and lactation. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1980, 10, 469–474.
- [8] *Avis, H. J., Hutten, B. A., Twickler, M. T. és mtsai*: Pregnancy in women suffering from familial hypercholesterolemia: a harmful period for both mother and newborn? *Curr. Opin. Lipidol.*, 2009, 20, 484–490.
- [9] *Amundsen, A. L., Khoury, J., Iversen, P. O. és mtsai*: Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2006, 189, 451–457.
- [10] *Ness, R. B., Harris, T., Cobb, J. és mtsai*: Number of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1528–1533.
- [11] *Kharazmi, E., Moilanen, L., Fallah, M. és mtsai*: Reproductive history and carotid intima-media thickness. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2007, 86, 995–1002.
- [12] *Saarelainen, H., Laitinen, T., Raitakari, O. T. és mtsai*: Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circ. J.*, 2006, 70, 768–772.
- [13] *Marquis, J. K., Dagher, R., Baker, B. A. és mtsai*: Colesevelam hydrochloride does not cause maternal or fetal toxicity in rats and rabbits. *Reprod. Toxicol.*, 2006, 21, 197–207.
- [14] ATP III guideline of the NCEP. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>.
- [15] *Ewald, N., Hardt, P. D., Kloer, H. U.*: Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2009, 20, 497–504.
- [16] *Takaishi, K., Miyoshi, J., Matsumura, T. és mtsai*: Hypertriglyceridemic acute pancreatitis during pregnancy: prevention with diet therapy and  $\omega$ -3 fatty acids in the following pregnancy. *Nutrition*, 2009, 25, 1094–1097.
- [17] *Kayatas, S. E., Eser, M., Cam, C. és mtsai*: Acute pancreatitis associated with hypertriglyceridemia: a life-threatening complication. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2010, 281, 427–429.
- [18] *Nanda, S., Gupta, A., Dora, A.*: Acute pancreatitis: a rare cause of acute abdomen in pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2009, 279, 577–578.
- [19] *Gossnell, J. E.*: Necrotizing pancreatitis during pregnancy: a rare cause and review of the literature. *J. Gastrointest. Surg.*, 2001, 5, 371–376.

- [20] *Piercy, N., Crook, M. A.*: Severe hypertriglyceridemia complicating pregnancy, management by dietary intervention and  $\omega$ -3 fatty acid supplementation. *Nutrition*, 2009, 25, 1098–1099.
- [21] *Pitchumoni, C. S., Yegneswaran, B.*: Acute pancreatitis in pregnancy. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 5641–5646.
- [22] *Görsoy, A., Kulaksizoglu, M., Sabin, M. és mtsai*: Severe hypertriglyceridemia-induced pancreatitis during pregnancy. *J. Nat. Med. Assoc.*, 2006, 98, 655–656.
- [23] *Hsia, S. H., Connelly, P. W., Hegele, R. A.*: Successful outcome in severe pregnancy-associated hyperlipidemia: a case report and literature review. *Am. J. Med. Sci.*, 1995, 309, 213–218.
- [24] *De Chalais, T. M., Michell, W. L., Berger, G. M.*: Hyperlipidemia, pregnancy and pancreatitis. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1988, 167, 469–473.
- [25] *Toescu, V., Nuttall, S. L., Martin, U. és mtsai*: Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes. *Clin. Sci.*, 2004, 106, 93–98.
- [26] *Göbl, C. S., Handisurya, A., Klein, K. és mtsai*: Changes in serum lipid levels during pregnancy in type 1 and type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 2010, 33, 2071–2073.
- [27] *Oken, E.*: Maternal and child obesity: the causal link. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*, 2009, 36, 361–377.
- [28] *Vahratian, A., Misra, V. K., Trudeau, S. és mtsai*: Prepregnancy body mass index and gestational age-dependent changes in lipid levels during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2010, 116, 107–113.
- [29] *Horváth B., Kovács L., Riba M. és mtsai*: Metabolikus tünetegyüttes és egyes szülészeti szövődmények kapcsolata. *Orv. Hetil.*, 2009, 150, 1361–1365.
- [30] *Knopp, R. H., Bergelin, R. O., Wahl, P. W. és mtsai*: Population-based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone use. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, 143, 626–637.
- [31] *Basaran, A.*: Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: Review of the literature. *Reproductive Sciences*, 2009, 16, 431–437.
- [32] *Montes, A., Walden, C. E., Knopp, R. H. és mtsai*: Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. *Arteriosclerosis*, 1984, 4, 407–417.
- [33] *Ma, Y., Ooi, T. C., Liu, M. S. és mtsai*: High frequency of mutations in the human lipoprotein lipase gene in pregnancy-induced chylomicronemia: possible association with apolipoprotein E2 isoform. *J. Lipid Res.*, 1994, 35, 1066–1075.
- [34] *Mahley, R. W., Huang, Y., Rall, S. C. Jr.*: Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J. Lipid Res.*, 1999, 40, 1933–1949.

(Ábel Tatjana dr.,  
Budapest, Róbert Károly krt. 44., 1134  
e-mail: drabelt@t-online.hu)

## Felhívás gyermekgyógyász szakorvosok részére

Az Egészségügyi Miniszter 52/2003. (VIII. 22.) EszCsM. rendeletének megfelelően szervezett  
Csecsemő- és gyermekgyógyászat – kötelező szinten tartó továbbképzés:

### Egészséges gyermek – egészséges társadalom

Szervező: Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Gyermekegészségügyi Továbbképző Intézet.

**Időpont: 2011. május 14.**

*Helyszín:* Miskolci Egyetem, Felnőttképzési Regionális Központ (Miskolc-terem), Miskolc–Egyetemváros.

**Pontérték: 10 kötelező kredit**

A tanfolyam kötelezően választható továbbképzésként **házi orvosok részére** is akkreditálásra került, szintén **10 ponttal**.  
Részvételi díj: 5000 Ft

Jelentkezni a [www.oftex.hu](http://www.oftex.hu) honlapon, vagy **Bató Mártánál** a (06-46) 515-255-ös telefonszámon,  
illetve a [bato.korhig@bazzmkorhaz.hu](mailto:bato.korhig@bazzmkorhaz.hu) e-mail címen lehet.

#### Program:

7.30–8.00 Regisztráció, megnyitó – *Prof. Dr. Barkai László*

#### Előadások

8.00–8.45 *Dr. Kovács Zsuzsanna*: Gyermekjogok, gyermekbántalmazás  
9.00–9.45 *Dr. Herczeg Ilona*: A gyermekpszichiátriai sürgősségi ellátás szükségessége, gyakorlata  
10.00–10.45 *Dr. Herczeg Ilona*: Gyermekpszichiátriai sürgősségi helyzetek: krízisek, szuicidium

#### Kávészünet

11.00–11.45 *Dr. Pankucsi Márta*: Bízni taníts! Bizalmon alapuló társadalom, bizalmatlan emberek  
12.00–12.45 *Prof. Dr. Szabó Ildikó*: A családi szocializáció szociálpszichológiai jelentősége  
Tesztírás, zárás – *Prof. Dr. Barkai László*