

## Hypercholesterolemie v těhotenství - patobiochemické a patofyziologické zajímavosti pro vývoj aterosklerózy a její hodnocení v metabolické ambulanci.

Hyánek J.

Metabolická ambulance, Oddělení klinické biochemie, hematologie a imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

### SOUHRN

Autor popisuje patobiochemické a patofyziologické nálezy dyslipidemií z metabolické poradny u zdravých žen i u pacientek s familiární hypercholesterolemií (FH). Diskutován je význam fyziologického zvýšení hladiny celkového cholesterolu (CCh) ve II. trimestru (průměrně o 30 %) známé jako těhotenská hypercholesterolemie (TH). Práce upozorňuje, že u FH je toto zvýšení již diagnosticky významné, u nejtěžších homozygotních forem FH pak vyžaduje kauzální léčbu. Autor hodnotí četné epidemiologické studie dokládající narození dosud převážně bezpříznakových dětí z výše uvedených rizikových těhotenství, poukazuje na zvířecí experimentální studie o transportu cholesterolu placentou a tvorbu cholesterolu samotným plodem. V závěru se práce věnuje aktuálně diskutované problematice medikamentózní léčby TH. Léčba se nedoporučuje pro nežádoucí účinky na pacientky samotné a pro možný teratogenní efekt podávaných léků na vývoj embryonálních tkání plodu. Zatím jsou doloženy převážně experimentálními nálezy na zvířeti nebo na embryonálních buňkách a ve tkáňových kulturách placentárního trofoblastu.

*Klíčová slova:* hypercholesterolemie v graviditě, familiární hypercholesterolemie, smíšená dyslipidemie, hypertriacylglycerolemie, menarché, sonic hedgehog protein, statiny v těhotenství

### SUMMARY

**Hyánek J.: Hypercholesterolemia in pregnancy - pathobiochemical and pathophysiological implication for atherosclerosis and evaluation in metabolic surgery.**

After huge pathobiochemical and pathophysiological explanations of dyslipidemias in pregnancy, the autor presents an increase of total cholesterol about 30% in healthy women within 2nd trimester as physiological pregnancy hypercholesterolemia. The same increase in patients suffering from familial hypercholesterolemia draws more metabolic attention and needs some diagnostic and therapeutic support. Experimental studies on cholesterol synthesis in animal fetuses as totally independent on maternal cholesterol pool have been proved. The epidemiological studies in children born to mothers suffering from hypercholesterolemias proved none typical or serious defects till now. At the end he comments the medical treatment of pregnancy hypercholesterolemia that has never been accepted. Till now only laboratory experiments in animals and in human placental trophoblast cells proved the detrimental effect of high doses of statins on early embryonic development of different organs.

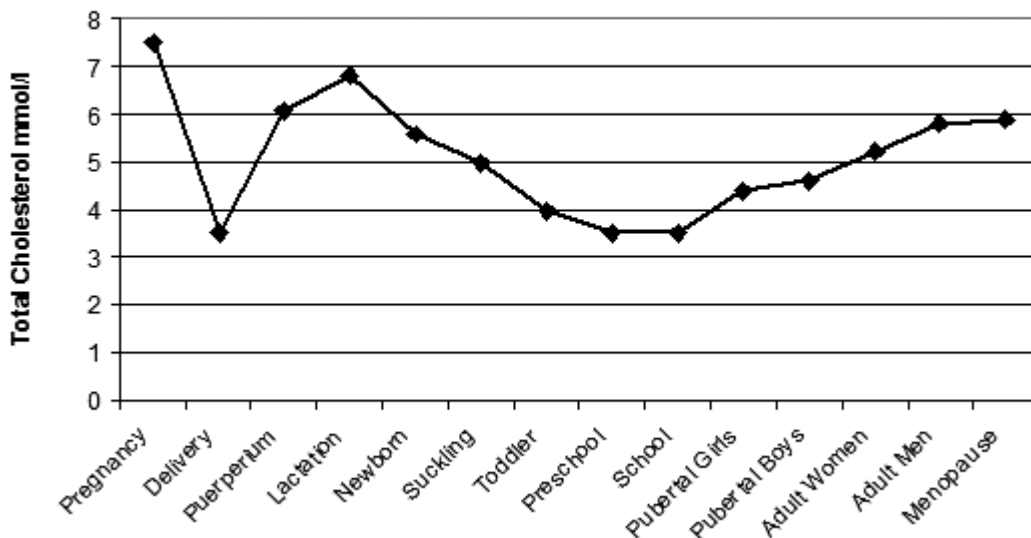
*Keywords:* hypercholesterolemia in pregnancy, familial hypercholesterolemia, mixed familial dyslipidemia, menarche, sonic hedgehog protein, statins in pregnancy

## Úvod

Hladina celkového cholesterolu (CCh) podléhá v průběhu lidského života u obou pohlaví rozdílným hormonálním vlivům. Obecně známé pozvolné zvyšování s věkem je výrazem jak postupujícího pohlavního zrání, tak postupujícího stárnutí. V průběhu fyziologického těhotenství obvykle CCh dosahuje u zdravé ženy jejího celoživotního maxima (obr. 1). Vlivem metabolického působení estrogenů dochází ke zvýšení HDL a VLDL cholesterolu (HDL-Ch, VLDL-Ch). Estrogeny dále snižují aktivitu lipoproteinové lipázy (LPL), a tak zvyšují hladinu TAG [1, 2]. Aterogenní působení mužských a ženských pohlavních hormonů na cévní stěnu je rozličné. Podle Blankenhorna a spol. u poloviny 50letých žen dominuje postižení velkých cév a aorty, zatímco u mužů ve stejném věku dominuje především postižení koronárních tepen až v 75 % [3]. Diskuse a pochybnosti o aterogenním významu zvýšeného cholesterolu v průběhu těhotenství se ozývají již od konce minulého století [4].

## Puberta a menarché

V naší metabolické ambulanci je velice častým nálezem zvýšení CCh u pubertálních dívek i chlapců v rizikových rodinách s výskytem kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Díky povinnému selektivnímu screeningu hypercholesterolemie v 5. a 13. roce věku u dětí narozených v rizikových rodinách je v současnosti detekována jako nejčastější tato metabolická úchylnka s výskytem 1:400 až 500 [5]. Třináctý rok věku jsme pro selektivní screening hypercholesterolemií vybrali záměrně, zejména u dívek už většinou po menarché (první menstruaci) umožňuje zachytit patologie a medikamentózně je léčit [6-9]. Pediatri očekávané a doporučené zahájení léčby až po menarché se podle našich patnáctiletých zkušeností nezakládá na pravdě. Snížení CCh po menarché je jen přechodné a po několika menstruačních cyklech se vrací k původním vysokým hodnotám [10].



**Fig. 1.** Simplified scheme of average total cholesterol levels in plasma during human life demonstrating their maximum within pregnancy.

## Cholesterol v těhotenství

Těhotenská hypercholesterolemie (TH) znamená fyziologické zvýšené hladiny celkového cholesterolu spolu s LDL-cholesterolem (LDL-Ch) a apolipoproteinem B (Apo B) u zdravých těhotných žen. Maximum nastává ve II. trimestru s nárůstem průměrně o 1,5 - 2 mmol/l (tj. o 30 - 35 %). Zvýšení se týká zmožení malých denzních LDL-frakcí, které se považují za nejvíce aterogenní [1]. U pacientek s heterozygotní FH nastává zvýšení CCh stejného procentuálního rozsahu, ale v absolutních číslech hodnota CCh už představuje výrazné zvýšení, hladiny CCh totiž dosahují až 8 - 10 mmol/l. Průměrné hodnoty lipidů u našich pacientek jsou znázorněny na obr. 2. U pacientek se vzácnou homozygotní formou FH je procentuální zvýšení stejné, dosahuje však hladin CCh >20 mmol/l, což představuje velkou zátěž pro oběhový systém. V těchto případech je často nutné léčebně přistoupit ke snižování hladiny celkového cholesterolu LDL-aferézou [11, 12].

Těhotenskou hypercholesterolemii lze pozorovat ve všech etnických populacích žen ve světě. Jako kuriózní příklad se uvádí i u indiánských žen kmene Tarahumara, známých svou dosud nejnižší nalezenou průměrnou hladinou CCh v lidské populaci; i u nich dochází v graviditě ke zvýšení [13].

## Cholesterol v krvi plodu a matky. Jak se maternální cholesterol v placentě transportuje nebo metabolizuje?

Hladina CCh u plodů a novorozenců nekoreluje během gravidity s hladinou CCh matky - jejich regulace jsou zřejmě na sobě nezávislé. Lidská placenta totiž není propustná pro velké molekuly lipoproteinů nesoucích cholesterol. I když endogenní syntéza cholesterolu byla u plodu radiochemicky prokázána už před 40 lety, fetoplacentární kvocienty pro CCh, LDL-Ch, HDL-Ch a TAG nebyly dosud u lidí ani u zvířat stanoveny [13].



**Fig. 2.** Average plasmatic cholesterol values monitored around pregnancy in our patients suffering from heterozygous FH (MT- medical treatment).

14]. Koncentrace lipidů v pupečnickovém séru je v průběhu zdravého těhotenství podstatně nižší než v séru matky; CCh a LDL-Ch dosahují zhruba jedné třetiny maternálních hodnot, HDL-Ch a TAG jedné poloviny; všechny apolipoproteiny, s výjimkou ApoE, jsou také sníženy [15, 16].

Zvýšené koncentrace LDL-Ch, ApoB-100 i TAG v maternální krvi nejsou u těhotenské hypercholesterolemie provázeny odpovídajícím zvýšením koncentrací ve venózní pupečnickové krvi plodu, přitom řada aktuálních studií prokázala všechny dosud známé transportní mechanismy cholesterolu v placentárním trofoblastu už od 12. týdne těhotenství [17, 18]. Např. markery syntézy lipidů jako syntáza mastných kyselin a sterol regulation elementary binding protein-2 (SREBP-2) jsou v placentární tkáni zdravých těhotných žen nezvýšené, ale u pacientek trpících FH jsou výrazně zvýšeny; nicméně sterol regulation elementary binding protein-1 (SREBP-1) ani 3-OH-3-metylglutarát-CoA- reduktáza změněny vůbec nejsou [16, 17, 18].

Dosud byly prokázány tři mechanismy materno-fetálního transportu cholesterolu v placentě směrem od apikálního pólu trofoblastových buněk k bazolaterální membráně trofoblastu a odtud do fetálního oběhu:

- prostý s bezproteinovou difuzí po koncentračním gradientu;
- scavengerovým receptorem SR-B1 - především jako cholesterolové estery;
- vysokou koncentrací kazetového transportéru ABCA1 a ABCG1 [19, 20, 21].

K vysvětlení známé skutečnosti o nízkém plodovém cholesterolu to však stále nestačí.

Pokusy Belknapa a spol. [16] prokázaly na krysách, že plody jsou schopné samy syntetizovat dostatečné množství cholesterolu pro svůj efektivní růst a vývoj. Endogenní syntéza cholesterolu plodem se nejvíce zvyšuje ve II. trimestru gravidity, kdy se intenzivně tvoří buněčné membrány; „zráním plodu“ ve III. trimestru se tvorba cholesterolu už snižuje. Znamená to autonomní systém regulace cholesterologeneze plodu od druhé poloviny gravidity [14, 15].

a spol. [21] dokládají u neléčených hypercholesterolemických matek 1,5-3krát zvýšený výskyt aterosklerózy v pozdějším věku potomstva. Podobně dokládají horší lipidové spektrum u potomstva i Graaf a spol. [23]. Po hypolipidemické léčbě FH doplněné během gravidity antioxidanty dojde k vymizení už vyvinutých arterosklerotických změn nejvíce vyjádřených na abdominální aortě a aortálním oblouku. Snižování dietního příjmu cholesterolu v potravě cholestyraminem spolu s vitamínem E snižovalo u krys matek výskyt typických cévních změn jejich plodů o 20 - 50 % [24, 25]. Nízkocholesterolovou dietou však nebylo možno hladinu CCh efektivně snížit v graviditě u krys i u zdravých těhotných nebo heterozygotek s FH; v pupečnickové krvi byly změny nevýznamné a u novorozenců zcela neprokazatelné. Navíc bylo snižování označeno za nebezpečné – Khouryová a spol. pozorovali u plodů zvýšenou pulsaci a. uterina, jako varovnou známku dysfunkce. [26, 27].

### Existuje deficitní organogeneze ze sníženého přívodu cholesterolu?

Snižovaný přívod cholesterolu potravou v graviditě ohrožuje tvorbu buněčných membrán v buňkách plodu a může vyvolat i deficit tzv. „Hedgehog proteinů“. Jedná se o skupinu tří signálních morfogenních proteinů (Sonic, Resert a Indian) determinovanou jedním genem (s lokalizací na dlouhém raménku 7q36) a exprimovanou ve vybraných embryonálních lokalitách. U obratlovců je významný především Sonic Hedgehog Protein (SHHP), který zasahuje do informační kaskády a vyvolává buněčnou proliferaci a diferenciaci vyvíjejících se tkání embrya. Aktivní SHHP-signal se uskutečňuje přes thioesterový derivát, který efektivně mění peptidovou vazbu. Cholesterol účinkuje na tuto vazbu tím, že se naváže na jeho C-terminální konec; na N-aminoterminální konec je pak navázán palmitát; společně odpovídají za další signální aktivity SHHP týkající se orgánové embryogeneze. SHHP vzniká jako preprotein sestávající z 3 domén o velikosti 420 kDa, který se aktivuje v endoplasmatickém retikulu.

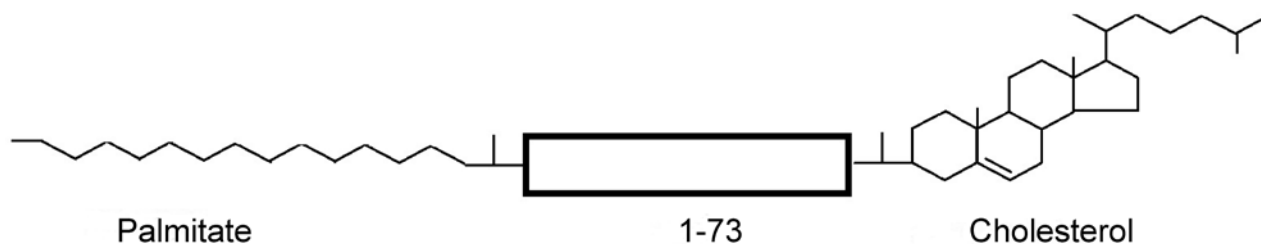


Fig. 3. Simplified molecule of fully processed Sonic Hedge Hog Protein (73 kDa) after its activation in endoplasmatic reticulum.

### Jaké je aterogenní působení zvýšeného CCH v těhotenství na potomstvo?

Výsledky 8leté Napolioho FELIC Study z r. 1999 ukazují u 156 dětí narozených matkám s FH nebo FKH, že „fetální cholesterolové proužky“ zmizely včas, do 8 let jako ostatním zdravým dětem, jenom byly delší dobu výraznější [22]. Lidské i zvířecí studie Palinského

Připojením palmitátu se zvyšuje až 10x jeho aktivita. Schéma je uvedeno na obr. 3. U obratlovců určuje prostorovou organizaci vyvíjejícího se mozku, míchy, očí, končetin. Výsledkem je např. tvorba prstů, celých končetin, svalů, morfogeneza mozku a mezimozku. Deficit vyvolává malformace např. plic, zažívacího traktu, kyklopii, macroglosii, porencefalii aj. (obr. 4) [28-31]. Tyto nálezy jsou odborníky přijímány s obavami. Během

intrauterinního vývoje. Zatímco vysoké hodnoty CCh vedou ve vyšším lidském věku vlastně k "milosrdným" aterosklerotickým změnám ve stáří, jeho nedostatek za embryogenezy nebo během proximální či distální metabolické syntézy cholesterolu se manifestuje kromě malformací orgánů a končetin také těžkou mentální retardací a mozkovou dysfunkcí. O těchto metabolických poruchách máme zatím málo znalostí, je znám jen heterogenní klinický obraz či metabolický popis u celé řady syndromů jako např. Smith-Opitz-Lemli sy, Conradi-Hünnermann sy, CHILDS sy, Greenberg skeletal dysplasia sy, Axley-Bixlere sy, Pelger-Huet sy, homoporencephalický sy, sy mnohočetných malformací a další [1, 32] (obr. 5). Byly to právě metabolicko-embryologické studie cholesterologenezy u plodů s Smith-Opitz-Lemli syndromem či sitosterolemií, které v poslední době dovolily odhalit existenci porušené endogenní syntézy cholesterolu a její katastrofální následky [33, 34].

## Jak hodnotí těhotenské hypercholesterolemie samotní porodníci?

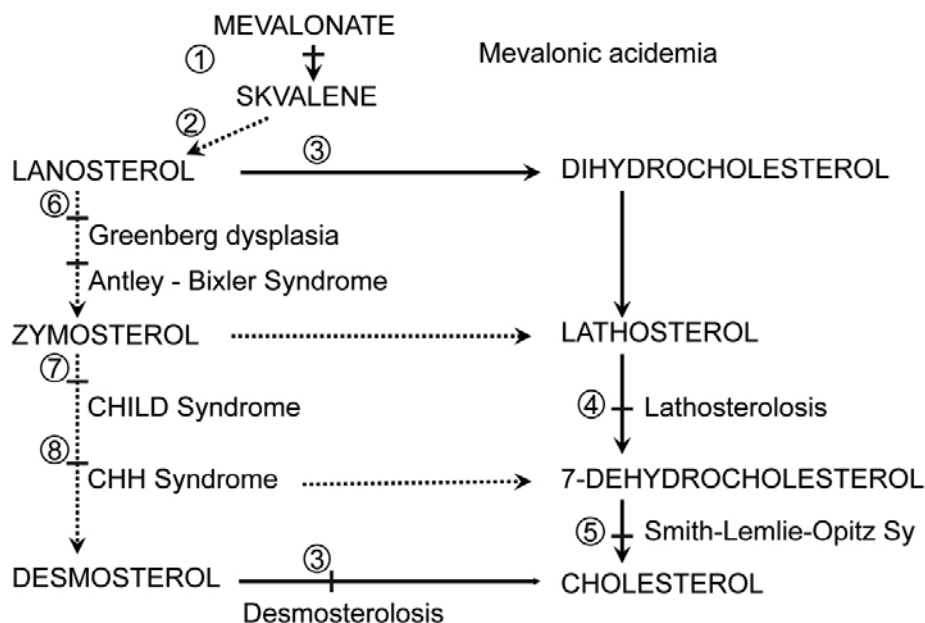
Nemají zatím shodný názor: zatímco Catová a spol. nalezla 2,8krát vyšší riziko předčasného porodu při zvýšeném CCh nebo TAG, tak Mudd a spol. po vyhodnocení 1300 porodů amerických žen konstatuje jen nevýznamný vzestup předčasných či rizikových porodů [35, 36]. Pečlivá norská studie Toleikyeho a spol. a solidní práce Amundsenové a spol. také nenachází rozdíl mezi pacientkami s lipidovými poruchami ani v délce těhotenství ani v nižší porodní hmotnosti jejich potomků [37, 38].

## Těhotenská hypertriacylglycerolemie (hyperTAG)

Triacylglyceroly (TAG) se v průběhu fyziologické gravidity zvyšují na 2-3násobek s maximem ve III. trimestru, a to v závislosti se zvyšováním estradiolu, progesteronu a placentárního laktogenu a event. i insulinu [4, 39]. Jejich pokles nastává na konci gravidity a během laktace. Více klinické pozornosti zasluhují vysoké TAG u heterozygotek s enzymovým deficitem lipoproteinové lipázy (LPL), protože tyto ženy jsou ohroženy pankreatitidou [2, 38]. Zvýšené maternální TAG také neprochází jen pasivně placentární bariérou. Placentární trofoblast má vysokou aktivitu LPL stejně jako fosfolipázovou A2 aktivitu, z mateřských TAG vyrábí pro plod esenciální mastné kyseliny a glycerol. Obojí se naváží na onkofetální bílkoviny fetální plasmy, transportují do jater plodu, kde se reesterifikují na vlastní TAG a pozitivně asistují v syntéze vlastních lipidů plodu. Těhotenská hyperTAG se vysvětluje účinkem zvýšených estrogenů na syntézu VLDL-triglycerolů v játrech a estro-



**Fig. 4.** Finger malformations: a) brachydaktylia, b) syndaktylia, c) polydaktylia, d) lobster claw deformity of feet caused by deficite activation of SHHP [28].



Hoffman et al. 2002

**Fig. 5.** Inborn errors in proximal and distal part of cholesterol metabolism [32]. CHH-Conradi-Hünnerman syndrome; CHILD-congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects-syndrome.



geny navýšeným účinkem jak lipoproteinové tak jaterní lipázy. Za klinicky významné se považují až hodnoty TAG >10 mmol/l. Následkem (i parciálního) deficitu LPL u familiární hyperTAG z deficitu Apo-CII, nebo geneticky podmíněné dysbetalipoproteinemie, vznikají také vysoké TAG, často provázeny i zvýšeným CCh. Případná léčba hyperTAG v těhotenství hypolipidemiky se nedoporučuje, může mít negativní účinek na vývoj plodu. Byla totiž nalezena pozitivní korelace mezi hladinou TAG matky a hmotností porozeného plodu, gravidity však probíhaly symptomaticky [2, 25].

Je zřejmé, že naše znalosti o TH nejsou stále dostačující. Tomu odpovídají i preventivní a hlavně léčebná doporučení, která jsou spíše nesouhlasná (ze strany metrologů) a opatrná (ze strany porodníků, embryologů a perinatologů). Snižovat hladinu tolik potřebného cholesterolu pro správný vývoj plodu může být v graviditě nebezpečné!

## Teratogenní účinky medikamentózní léčby FH v graviditě

Podrobná rešerše Avise a spol. pojednávající u 10 kazuistik o možném teratogenním účinku statinů užívaných v I. trimestru těhotenství shledává, že kromě nálezu dvou dětí s nižší porodní hmotností nebylo nic závažného nalezeno [40]. Obsáhlá firemní studie Pollacka a spol. o léčebném použití simvastatinu a lovastatinu (Fa MSD) u těhotných žen uvádí, že ze 477 analyzovaných zpráv bylo nalezeno riziko kongenitálních anomálií (chromozomální úchyly, kongenitální vady jako hypospadie, duodenální atresie, rozštěpy rtu apod.) u 3,8% proti 3,2% nálezů těchto vad v kontrolní neléčené populaci [41]. Přesto se statiny těhotným nedoporučují. Pečlivá prospektivní studie Taguchiho u 64 gravidních léčených statinem v I. trimestru také ukazuje, že porodní hmotnost novorozenců matek léčených ator-, lova-, simva-, prava- či rosuvastatinem, byla jen lehce signifikantně snižena. Autoři nenalezli zvýšení malformací, nedonošeni ani spontánních abortů [42] a vcelku zpochybňují kauzální význam při rozumném terapeutickém podání. Jinak je tomu u dávek „supraterapeutických“, které se při testování podávají zvířatům. Elahi a spol. dokonce na těhotných myškách naopak dokázali příznivý vliv podávání statinů, které snížily CCh a krevní tlak, čímž naopak snížily jejich kardiovaskulární riziko v pozdějším vývoji [43]. Proti tomu však stojí závažné aktuální nálezy v experimentu na placentárních tkáňových kulturách. Forbes a spol. prokázali inhibiční účinek cerivastatinu a pravastatinu na proliferaci cytotrofoblastu, což může vést k omezení intrauterinního růstu plodu [44]; Kenis a spol. prokázali, že simvastatin snižuje sekreci progesteronu a tím zvyšuje apoptózu trofoblastu v I. trimestru [45]; embryologové Ding a spol. prokázali, že statiny poškozují gonadální kmenové buňky vyvíjejícího se plodu, inhibují správnou vývojovou dráhu a mohou způsobit pozdější infertilitu [46].

Americký Food and Drug Administration (FDA) registruje dosud 20 případů strukturálních defektů při porodu, nejčastěji po lipofilním lovastatinu a simvas-

tatinu; pravastatin údajně nevykazoval žádný toxický účinek [47]. Podle doporučení panelu expertů Národní lipidové asociace a směrnic NICE je vysazení léčby nutné nejméně 3 měsíce před zamýšlenou koncepcí, znovuzahájení léčby je možné až po skončení laktace [48, 49]. Povoleny zůstávají jen pryskyřice, tyto jsou však nevhodné pro výrazné vedlejší účinky, navíc dále zvyšují TAG až na > 4,5 mmol/l. Rovněž využití screeningu dyslipidemií v graviditě není považováno za vhodný ani efektivní přístup. Homozygotní formy FH se doporučují léčit LDL-aferézou podle závažnosti klinického stavu a hrozby akutní pankreatitidy. Další užívaná hypolipidemika jako Ezetimib, fibráty a kyselina nikotinová vyvolávají prokazatelné teratogenní změny a jsou považovány za kontraindikované [48, 49].

S pokorou si musíme přiznat, že naše znalosti o změnách CCh i TAG v graviditě nejsou dostačující a zůstávají i nadále rozporné. Medikamentózní léčbě FH v těhotenství se budeme vyhýbat, i když už existují výjimečné kazuistiky. V uplynulých 20 letech provozu metabolické ambulance Nemocnice na Homolce jsme zachytili řadu těhotných s FH, získané údaje budou předmětem samostatného sdělení.

## Vlastní závěry

Na základě nastudovaných poznatků se domníváme, že zvýšený cholesterol v graviditě je nezbytný pro zajištění správné organogenezy a vývoje plodu a tedy matce ani plodu zřejmě neškodí. Očekáváme, že nové výsledky metabolických studií na tkáňových kulturách z placentárního trofoblastu naši vlastní domněnku potvrdí.

## Použité zkratky

Apo B	apolipoprotein B
Apo-CII	apolipoprotein C-II
CCh	celkový cholesterol v séru
FH	familiární hypercholesterolemie
FKH	familiární kombinovaná hypercholesterolemie
HDL-Ch	HDL cholesterol
hyperTAG	hypertriacylglycerolemie
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LDL-Ch	LDL cholesterol
LPL	lipoproteinová lipasa
SOLs	Smith-Opitz. Lemli syndrom
SHHP	Sonic Hedgehog Protein
TAG	triacylglyceroly
TH	těhotenská hypercholesterolemie

## Literatura

1. **Scriver, Ch. Beaudet, A., Walle, D. et al:** The metabolic bases of inherited disease. 8th Edit., McGrawHill-Co, Inc., New York, 2001 (elektronická verze 2012).
2. **Herera, E.** Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*, 2002, 19, p. 43-55.

3. **Blankenhorn, R. H., Hodis H. N., et al.** Arterial imaging and arteriosclerosis reversal. *J. Arterioscler. Thromb.* 1994, 14, p. 177-189.
4. **Martin, U., Davies, C., Hayavi, S et al.:** Is normal pregnancy atherogenic? *Clin. Sci.*, 1999, 96, p. 421-5.
5. Zdravotní řád - Preventivní prohlídky. *Věstník MZČR*, částka 7/1994.
6. **Wiegman, A., Hutten, B. A., Groot, E.:** Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *J. Amer. Med. Ass.*, 2004, 292, p. 331-337.
7. **Rodenburg, J., Vissers, M. H., Wiegman, A. et al:** Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: The younger, the better. *Circulation.* 2007, 116, p. 664-8.
8. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*, 2011, 128, suppl. 5 S213-256.
9. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur. H. J.*, 2012, 33, p. 4635-1701.
10. **Hyánek, J. Dubská, L., Martiníková V. et al:** Vliv menarché na hladinu cholesterolemie u adolescentních dívek s familiární hypercholesterolemií. *Čsl. Ped.*, 2013, 68, p. 18-24.
10. **Glueck, C. J., Christopher, C., Tsang, R. et al.:** Cholesterol-free diet and the physiologic hyperlipidemia of pregnancy in familial hypercholesterolemia. *Metabolism*, 1980, 29, p. 949-955.
11. **Tsang, R. C., Glueck, C. J. McLain, C. et al.:** Pregnancy, parturition, and lactation in familial homozygous hypercholesterolemia. *Metabolism*, 1978, 27, 823-829.
12. **Beigel, Y., Bar, J., Cohen, Hod, M.:** Pregnancy outcome in familial homozygous hypercholesterolemic females treated with long-term plasma exchange. *Act. Obst. Gynecol. Scand.* 1995, 77, p. 603-608.
13. **Glueck, C. J., Christopher, C., Tsang, R. et al.:** Cholesterol-free diet and the physiologic hyperlipidemia of pregnancy in familial hypercholesterolemia. *Metabolism*, 1980, 29, p. 949-955.
14. **Mathur, R. S., Archer, D. F. Wiqvist. N. et al.:** Quantitative assessment of the de novo sterol synthesis in the human foeto-placental unit. *Acta Endocrinologica*, 1970, 65, p. 663-674.
15. **Bansal, N., Cruickshank, J. K., McEldulf, P. et al:** Cord blood lipoproteins and prenatal influences. *Curr. Opin. Lipidol.* 2005, 16, p. 400-408.
16. **Belknap, J., Dietschy:** Sterol synthesis and low density lipoprotein clearance in vivo in the pregnant rat placenta and fetus. *Clin. Invest*, 1988, 82, p. 2077-85.
17. **Marseille-Tremblay, Ch., Ethier-Chianson, M. Forest. J-C. et al.:** Impact of maternal circulating cholesterol and gestational diabetes mellitus on lipid metabolism in human term placenta. *Mol. Reprod. Dev.* 2008, 75, p. 1054-62.
18. **Woollett, L. A.** Maternal cholesterol in fetal development: transport of cholesterol from the maternal to the fetal Circulation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 82, p. 1155-1161.
19. **Stefulj, J., Panzenboeck, U., Becker, T. et al.:** Human endothelial cells of the placental barrier efficiently deliver cholesterol to the fetal Circulation via ABCA1 a ABCG-1. *Circ. Res.*, 2009, 104, p. 600-608.
20. **Bhattacharjeem, J. Ietta, F., Giacomello, E. et al.:** Expression and localisation of ATP binding cassette transport A1 (ABCA1) in first trimester and term human placenta. *Placenta*, 2010, 31, p. 423-30.
21. **Wadsack, C., Hammer, A., Levah-Frank, S. et al.:** Selection cholesterol ester uptake from high density lipoprotein by human first trimester and villous trophoblast cells. *Placenta*, 2003, 24, p. 131-143.
22. **Napoli, C., Glass, C. K. Weitzum, J. L. et al.:** Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood. Fate of early lesions in children (FELIC) study. *Lancet*, 1999, 354, p. 1234-41.
23. **Graaf, A, Vissers, M. N., Gaudet, D. et al.:** Dyslipidemia of mothers with familial hypercholesterolemia deteriorates lipids in adult offspring. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, 30, p. 2673-77.
24. **Palinski, Dármiento, F. P., Vitzum, J. L. et al.:** Maternal hypercholesterolemia and treatment during pregnancy influence the long-term progression of atherosclerosis in offspring of rabbits. *Circ. Res.* 2001, 89, p. 991-996.
25. **Herera, E. Amusquivar, E., Lopez-Solda, D., et al.:** Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm. Res.*, 2006, 65, p. 59-64.
26. **Khoury, J., Henriksen, T. Chritophersen, B. et al.:** Effect of a cholesterol-lowering diet on maternal cord, and neonatal lipids, and pregnancy outcome: A randomized clinical trial. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, 193, p. 1292-301.
27. **Khoury, J., Amundsen, A. L., Tonstad, S. et al.:** Evidence for impaired physiological decrease in the uteroplacental vascular resistance in pregnant women with familial hypercholesterolemia. *Acta Obstet. Gynecol.*, 2009, 88, p. 222-226.
28. **Sadler, H.:** *Langmanova lékařská embryologie*, překlad z němčiny, 10. vyd., Grada 2007, Praha.
29. **Bertrand, N, Dahmane, N.:** Sonic Hedgehog signaling in forebrain development and its interactions with pathways that modify its effects. *Trends Cell. Biol.* 2006, 16, p. 597-605.
30. **Chiang, C.:** Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature*, 1996, 383, p. 407-413.
31. **deAssis, S. M. Seguro, A. C. Helou, C. M. B.:** Effects of maternal hypercholesterolemia on pregnancy and development of offsprings. *Pediatr. Nephrol.*, 2003, 18, p. 328-34.
32. **Rodriguez-Waterham, H. R., Clayton, P. T.:** Disorders of cholesterol synthesis. In Saudubray, J. M. v. d. Bergehe, Walter, J. (Editors): *Inborn Metabolic Diseases*, Springer, Heidelberg, 2012.
33. **Witsch-Baumgartner, M., Fitzky, B. U., Ogorelkova, M. et al.:** Mutational spectrum of the delta 7-cholesterol reductase gene and genotype phenotype correlation in 84 patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am. J. Human. Genet.*, 2000, 66, p. 402-412.
34. **Lindegard, M. L., Wassif, C. A., Vaisman, B. et al.:** Characterisation of placental cholesterol transport: ABCA1 is a potential target for in utero therapy of SLOs. *Human. Mol. - Genet.*, 2008, 17, p. 3806-13.
35. **Catov, J. M., Bodnar, L. M., Kevin, E. et al.:** Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 2007, 197, 610e1-7.
36. **Mudd, L. M., Holzman, C. B., Catov, J. M. et al:** Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2012, 91, p. 726-35.
37. **Amundsen, A. L., Khoury J., Iversen, P. - O. et al.:** Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2006, 189, p. 451-7.

38. **Toleikyte, I., Retterstol, K., Leren, T. P. et al.:** Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia. A register-based study. *Circulation*, 2011, 124, p. 1606-14.
39. **Desoye, G., Schweditsch, M., Pfeiffer, K.:** Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *Clin. Endocrinol Metab.*, 1987, 64, p. 704-712.
40. **Avis, H. J., Hutten, B. A., Twickler, M. T., Kastelein, J. J. P. et al.:** Pregnancy in women suffering from familial hypercholesterolemia: a harmful period for both mother and newborn? *Curr. Opin Lipid.*, 2009, 20, p. 484-490.
41. **Pollack, P. S., Shields, K. E., Burnet, D. M. et al.:** Pregnancy outcomes of maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects (Part A)* 2005, 73, p. 888-896.
42. **Taguchi N., Rubin, E. T. Hosokawa, A. Et al.:** Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod. Toxicol.* 2008, 26, p. 175-177.
43. **Elahi, M. M., Cagampang, F. R., Anthony, F. W. et al.:** Statin treatment in hypercholesterolemic pregnant mice reduces cardiovascular risk factors in their offspring. *Hypertension*, 2008, 50, p. 939-944.
44. **Forbes, K., Hurst, L. M., Aplin, J. D. et al.:** Statins are detrimental to human placental development and function; use of statins during early pregnancy is inadvisable. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008, 12, p. 2295-6.
45. **Kenis, I., Tartakover-Matalon, S., Cherepnin, N. et al.:** Simvastatin has deleterious effect on human first trimester placental explants. *Hum. Rep.* 2005, 20, p. 2866-2872.
46. **Ding, J., Jiang, D., Kurczy, M. et al.:** Inhibition of HMG CoA reductase reveals an unexpected role of cholesterol during PGC migration in the mouse. *BMC Dev. Biol.* 2008, 8, p. 120-30.
47. **Edison, R. J., Muenke. M.:** Central nervous system and limb anomalies in case reports of first trimester statin exposure. *N. Eng. J. Med.*, 2004, 350, p. 1579-1582.
48. **Robinson, J. G. Goldberg, A. C.:** Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: Recommendation from the National Lipid Associations Expert Panel on familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, 2011, 5, S18-29.
49. **Thorogood, M. Seed, M., DeMott, K. on behalf of the Guideline development group.** Management of fertility in women with familial hypercholesterolemia: summary of National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 2009, 116, p. 478-9.

Autor děkuje Doc. MUDr. M. Jirkovské, CSc. z Ústavu histologie a embryologie 1. LF UK za podnětné rady a pomoc při krácení a úpravě rukopisu.

Zkráceně předneseno na 31. regionálních pracovních dnech klinické biochemie, Karlova Studánka, 2012

Poznámka redakce: Článek vychází k 80letému jubileu pana profesora Hyánka.

Do redakce došlo 10. 6. 2013

Adresa pro korespondenci:  
 Prof. MUDr. J. Hyánek, DrSc.  
 Metabolická ambulance OKBHI  
 Nemocnice Na Homolce  
 Roentgenova 2  
 150 30 Praha 5  
 email: josef.hyanecek@homolka.cz