

## Těhotenská hypercholesterolemie - málo známý fenomén způsobený zvýšenou endogenní syntézou cholesterolu

Hyánek J.<sup>1</sup>, Pehal F.<sup>1</sup>, Dubská L.<sup>1</sup>, Miková J.<sup>1</sup>, Gombíková L.<sup>1</sup>, Kubů S.<sup>2</sup>, Haláčková P.<sup>2</sup>, Feyreisel J.<sup>2</sup>, Táborský L.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Metabolická ambulance a Oddělení klinické biochemie, Nemocnice na Homolce, Praha

<sup>2</sup>Oddělení klinické biochemie, Ústřední laboratoře Ústavu pro péči o matku a dítě v Podolí, Praha

### SOUHRN

*Cíl:* Studie o původu, diagnostickém významu a aktuální incidenci těhotenské hypercholesterolemie v pražské populaci zdravých těhotných žen.

*Pacientky a metody:* Z 21 000 klinicko-biochemických výsledků zdravých těhotných pacientek byl vybrán soubor 84 pacientek s hladinou celkového cholesterolu (CCh) nad 7,0 mmol/l, u kterých byly stanoveny non-cholesterolové steroly (NCHS) metodou GC/MS na Finnigan MAT 120b. Rutinní biochemická, hematologická a imunologická vyšetření byla provedena na analyzátořech Beckman Coulter a Roche Cobas.

*Výsledky:* Medián CCh ve skupině 21 000 pacientek činil 6,8 mmol/l; LDL cholesterol (LDLCh) 4,6 mmol/l a HDL-Cholesterol (HDLCh) 2,2 mmol/l. Incidence hypercholesterolemie > 8,0 mmol/l činila v populaci zdravých těhotných 1:132 (!). V souboru pacientek byly nalezeny tyto hodnoty NCHS: Lathosterol 7,8 ± 1,7 μmol/l, Desmosterol 4,7 ± 0,9 μmol/l; Campesterol 9,8 ± 2,6 μmol/l a Sitosterol 9,6 ± 3,8 μmol/l. Byla nalezena korelace mezi Lathosterolem a CCh (r=0,524) a dále s non-HDLCh (r=0,35) a LDLCh (r=0,36). Campesterol a Sitosterol, stejně jako HDLCh a TAG, nevykazovaly žádnou korelaci.

*Diskuse:* Naše pilotní studie dokládá v pražské populaci zdravých těhotných žen zvýšené hodnoty celkového cholesterolu a jejich vysokou incidenci. Analyzované spektrum NCHS dokazuje, že zvýšený vysoký CCh v těhotenství je způsoben jeho vyšší syntézou „de novo“. Zvýšených hodnot CCh v těhotenství je možno efektivně využít k selektivnímu vyhledávání do té doby nepoznané familiární hypercholesterolemie a její následné léčbě po skončení těhotenství a laktace.

*Závěr:* Relativně častá těhotenská hypercholesterolemie je podle našich výsledků vyvolána zvýšenou syntézou cholesterolu de novo.

*Klíčová slova:* hypercholesterolemie v těhotenství, necholesterolové steroly, celkový cholesterol, lathosterol, desmosterol, campesterol, sitosterol.

### SUMMARY

**Hyánek J., Pehal F., Dubská L., Gombíková L., Kubů S., Halačková P., Feyreisel, Táborský L.: The hypercholesterolemia in pregnancy is caused by increased endogenous synthesis of cholesterol**

*Aim:* The study dealing with diagnostic significance of non-cholesterol sterols (NCHS) in population of healthy pregnant women suffering from hypercholesterolemia.

*Patients and Methods:* From 21 000 healthy pregnant women with hypercholesterolemia the set of 84 patients with blood level of total cholesterol > 7.0 mmol/l where NCHS had been analyzed by use of GC/MS method on Finnigan MAT 120b. Lathosterol and desmosterol were used as markers of synthesis and campesterol and sitosterol as markers for absorption. The routine biochemical, haematological and immunological analyses on Beckman Coulter and Roche Cobas analyzers had been performed.

*Results:* The median of total cholesterol values in the set of 21 pregnant women – 6.8 mmol/l was detected; median of LDLCh 4.6 mmol/l and HDLCh 2.2 mmol/l. The frequency of hypercholesterolemia values >8,0 mmol/l 1:132 was observed. The average values for lathosterol: 7.8 ± 1.7 μmol/l; desmosterol 4.7 ± 0.9 μmol/l; campesterol 9.8 ± 2.6 μmol/l; sitosterol 9.6 ± 3.8 μmol/l. The correlations of lathosterol with total cholesterol r=0.524 as well as with nonHDLCh r=0.35 and LDLCh r=0.36 were observed. For campesterol or sitosterol as well as HDLCh or TAG no correlations were observed.

*Discussion:* Pilot study for hypercholesterolemia in Czech population of healthy pregnant women proved quite high frequency of increased levels of total cholesterol (>8,0 mmol/l) 1:132 (!). Increased levels of lathosterol values explain the hypercholesterolemia in pregnancy as result of higher endogenous synthesis of cholesterol. The increased values of cholesterol during pregnancy could be effectively used for early detection of previously undiagnosed familial hypercholesterolemia and after lactation introduce its treatment.

*Conclusion:* Relatively high frequency of hypercholesterolemia in pregnancy is caused according to our findings by increased endogenous synthesis of cholesterol via lathosterol.

*Keywords:* Hypercholesterolemia in pregnancy, non-cholesterol sterols, lathosterol, desmosterol, campesterol, sitosterol.

### Úvod

V průběhu fyziologického těhotenství se zvyšuje hladina celkového cholesterolu (CCh) u člověka o 30 až 40 % oproti předkoncepčnímu období. Maxima dosahuje v 5. až 6. měsíci těhotenství. Tento fakt je pozoro-

vatelný u všech lidských etnik a dokonce Indiánky kmene Tarahumara z Chile, známé svou velice nízkou prekoncepční hladinou CCh, tuto svoji hladinu zvyšují stejným způsobem [1]. Zvýšení se týká především frakce LDL-Ch, méně významně HDL-Ch a VLDL-Ch [2]. Triacylglyceroly (TAG) se zvyšují nevýrazně a bez

závislosti na hladinách CCh. Optimální hladiny cholesterolémie pro fyziologickou graviditu nebyly nikdy definovány, jen historická studie FELIC z r.1999 komentuje nalézané hodnoty CCh < 3,1 mmol/l jako hypocholesterolemické a hodnoty >7,8 mmol/l jako hypercholesterolemické [1].

Zvýšení CCh je považováno odborníky za neškodné nebo dokonce výhodné pro matku i plod, protože zajišťuje zvýšenou spotřebu cholesterolu pro syntézu buněčných membrán plodu [3,4]. V posledních letech se pak spekuluje s vyšší nabídkou a spotřebou pro posttranslační modifikaci sonického hedge-hog proteinu (SHHP). Tento molekulárně genetický chaperon, na jehož C-terminálu je cholesterolová molekula navázána, svým působením na zárodečnou tkáň indukuje tvorbu peptidických vazeb, a tak iniciuje např. růst končetin, mozkových částí aj. Dostatečná koncentrace CCh tak asi zajišťuje správné funkce SHHP při organogenezi plodu [5, 6]. Druhý terminál SHHP je obsazen palmitátem, jehož význam biochemické indukce při organogenezi zatím ještě není objasněn.

Dědičné metabolické onemocnění cholesterolu - „familiární hypercholesterolemie“ (FH), je způsobeno třemi dosud známými molekulárně genetickými mechanismy (deficitem LDL-receptoru; deficitem Apo B (FDB) a deficitem PCSK9). Zvýšení CCh je u FH procentuálně stejné, dosahuje snadno až patologických hodnot cholesterolémie kolem 8 - 9 mmol/l. Výskyt heterozygotů FH, této nejčastější lipidové metabolické úchytky, je u nás docela vysoký (1:350-400). O významu a následcích tzv. těhotenské familiární hypercholesterolemie se v učebnicích mnoho neuvádí [2, 7, 8]. Zatím jsou publikovány kazuistiky jen vzácných homozygotních forem FH, kde hodnoty CCh přesahují 15 mmol/l a riziko kardiovaskulárních komplikací už vyžaduje u této těhotenské gestózy pečlivé monitorování s eventuální léčebnou lipoproteinovou aferézou [9-12].

Dietní či léčebné snižování zvýšené hladiny CCh v graviditě je považováno za nebezpečné nebo škodlivé. Ve zvířecím experimentu byla pozorována hypotrofie plodu a u vybraných pokusných pacientek dokonce Khourová pozorovala zvýšenou pulsaci a. uterina [1, 13-15]. Solidní metabolické studie však chybí, protože závažné klinické důsledky poruch metabolismu cholesterolu u syndromů Smith – Opitz - Lemli, Axley, CHILD, Conradi aj. jsou provázeny mikrocefalií, holoporencefalií, polydaktylií, střevní anomálií, ichtyózou a jinými těžkými anomáliemi. Panická hrůza příslušných odborníků z hypocholesterolemie je důvodem jen mizivého počtu náročnějších experimentů [16-20]. Relativně složitá endogenní syntéza cholesterolu „de novo“ u člověka probíhá především v játrech a nadledvinkách. Dalším zdrojem cholesterolu je jeho absorpce z diety ve střevě, kde je řízena ABCA1 a ABCG1 kazetovým operátorem a doplněna enterohepatálním cirkulačním mechanismem mastných kyselin [21]. Endogenní syntéza a intestinální absorpce cholesterolu jsou řízeny naprosto odlišnými regulátory geneticky rozdílného původu, které však navzájem kompetují a jsou pod vlivem i dalších hormonálních mechanismů. Aktuální hladina CCh v krvi je

pak výslednicí těchto několika metabolických mechanismů.

Necholesterolové steroly (NCHS) jsou obsáhlou skupinou cholesterolu podobných metabolitů, která nám umožňuje podrobněji nahlédnout jak do jeho dlouhé a složité endogenní syntézy, tak do složitého mechanismu sterolové absorpce ve střevě. Vzorci nejvíce v článku diskutovaných NCHS jsou na obr.1.

## Soubor pacientů a metody

Základní soubor: 21 tisíc laboratorních klinicko - biochemických výsledků zdravých těhotných pacientek různého stupně těhotenství vyšetřovaných v příjmových ambulancích a na odděleních ÚPMD bylo vyhodnoceno a analyzováno při zavádění akreditačního osvědčení ČIA (2014 - 16). Z tohoto souboru bylo náhodně vybráno 84 pacientek s CCh >7,0 mmol/l k podrobné analýze necholesterolových sterolů (NCHS). Lathosterol (Lat) a desmosterol (Des) byly stanovovány jako markery syntézy cholesterolu a sitosterol (Sit) a kampesterol (Cam) jako markery intestinální absorpce cholesterolu.

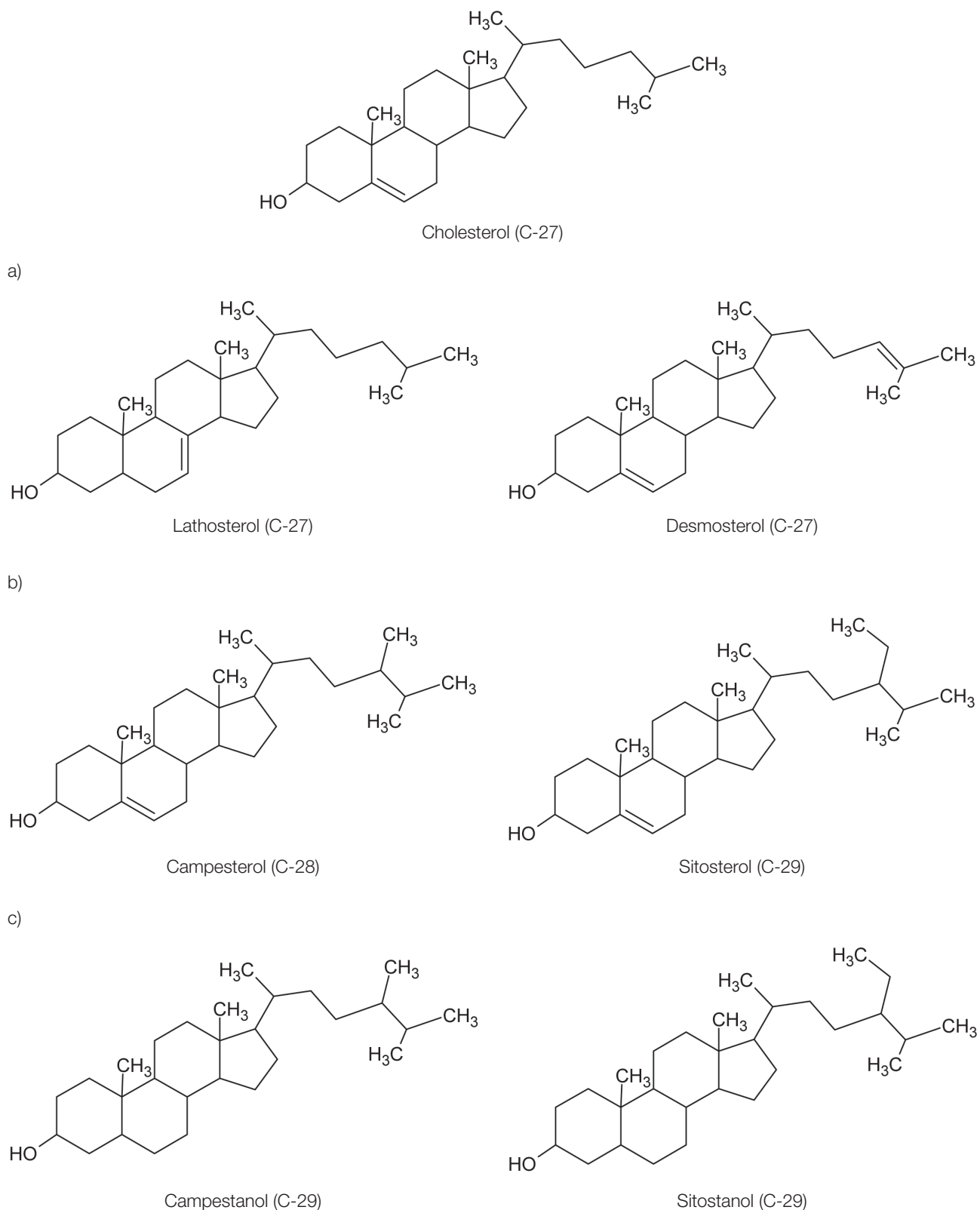
Klasické lipoproteinové frakce cholesterolu byly stanoveny na automatických analyzátoch firem Beckman Coulter a Roche. NCHS byly stanoveny metodou GC/MS na Finnigan Mat 120b. Jako interní standard použit epicholesterol, podrobná metodika viz. [22].

Statistické hodnocení bylo prováděno pomocí software [www.r-project.org](http://www.r-project.org). (Mgr. J. Kubů). K parametrům základní statistiky patřil výpočet průměru nebo mediánu s intervaly spolehlivosti na 95 % hladině pravděpodobnosti, počet prvků souboru, maximální a minimální hodnota a příslušné směrodatné odchylky. Použitý test významnosti korelačního koeficientu založený na Pearsonově produktovém koeficientu korelace.

Etická komise Nemocnice Na Homolce doporučila tuto studii se souhlasem jednotlivých pacientek.

## Výsledky

Tabulka 1 ukazuje mediány klasických lipidových frakcí u souboru 21 000 nálezů analyzovaných zdravých těhotných z Ústavu pro matku a dítě v Praze. Medián zvýšených hodnot CCh činil 6,8 mmol/l, maximální nalezený patologický výsledek CCh 19 mmol/l nebyl do výpočtu zahrnut. Incidence nálezů se zvýšeným CCh >8,0 mmol/l činila v této populaci 1:132 (!). Medián LDL-Ch činil 4,6 mmol/l; medián HDL-Ch 2,2 mmol/l, a medián TAG 4,2 mmol/l. V Tabulce 2 jsou uvedeny průměrné hodnoty lipidových frakcí NCHS ze souboru 84 vybraných hypercholesterolemiček. Korelace jednotlivých lipidových frakcí s jednotlivými NCHS uvádí Tabulka 3. Byla nalezena mírná korelace mezi Lat a CCh ( $r=0,53$ ), LDL-Ch ( $r=0,36$ ) a nonHDL-Ch ( $r=0,35$ ), pro Des pak ( $r=0,35$ ). Fytosteroly se zvýšenou syntézou cholesterolu nekorelovaly vůbec, Sit ( $r=0,162$ ) a Cam ( $r=0,153$ ). Také hodnoty HDL-Ch a TAG nekorelovaly s hladinou NCHS vůbec.



**Fig.1.** Most important sterols discussed in paper: a) Lat- and Des- markers of endogene synthesis of cholesterol; b) Cam- and Sit- markers of phytosterol absorption, c) saturated NCHS used for dietetic treatment of hypercholesterolemias

Z našich výsledků můžeme dokládat, že zvýšení CCh v graviditě, jež se odehrává převážně v jeho LDL-Ch nebo nonHDL-Ch frakci, je podle našich nálezů způsobeno zvýšenou endogenní syntézou, jak tomu odpovídá zvýšená hodnota Lat i Des. Kompenzatorní snížená absorpce fytoosterolů, jak ukazuje hladina Sit a Cam je nevýrazná (viz. Tabulka 2).

## Diskuse

Naše pilotní studie o příčinách hypercholesterolemie v těhotenství odhaluje, že:

- a) zvýšený LDL-Ch pochází zřejmě ze zvýšené endogenní syntézy,
- b) poprvé objektivizovala, jak vysokých hodnot dosahuje

**Table 1:** Median values of classical lipid parameters (mmol/l) in the set of healthy pregnant women analyzed within 2014 - 2016; (n=21 000)

	Median
Total cholesterol (mmol/l)	6.8
LDL-cholesterol (mmol/l)	4.6
HDL-cholesterol (mmol/l)	2.2
Triacylglycerols (mmol/l)	4.2

**Table 2:** Average values of classical serum lipid parameters (mmol/l) and non-cholesterol sterols ( $\mu\text{mol/l}$ ) in the set of 84 healthy pregnant women with hypercholesterolemia  $> 7.0$  mmol/l.

	Average	SD
Total cholesterol (mmol/l)	7.2	1.2
LDL-cholesterol (mmol/l)	4.1	1.7
nonHDL-cholesterol	4.5	1.3
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.8	0.3
Triacylglycerols (mmol/l)	2.5	1.0
Lathosterol ( $\mu\text{mol/l}$ )	7.8*	1.7
Desmosterol ( $\mu\text{mol/l}$ )	4.7	0.9
Sitosterol ( $\mu\text{mol/l}$ )	9.6	3.8
Campesterol ( $\mu\text{mol/l}$ )	9.8	2.6

\*)  $p < 0.01$

Reference values of NCHS ( $\mu\text{mol/l}$ ) in healthy adults: Men: Lat  $7.4 \pm 1.1$ ; Des  $3.9 \pm 0.6$ ; Cam  $9.1 \pm 1.6$ ; Sit  $7.7 \pm 1.2$ ; Women: Lat  $6.4 \pm 0.7$ ; Des  $4.2 \pm 0.4$ ;  $7 \pm 1.0$ ;  $7 \pm 0.8$

**Table 3:** Correlation quotients of classical lipid parameters with non cholesterol sterols in the set of 84 hypercholesterolemic healthy pregnant women.

	Lathosterol	Desmosterol	Sitosterol	Campesterol	Lanosterol
Total cholesterol	0.53	0.35	0.26	0.02	0.41
LDL-cholesterol	0.36	0.40	0.36	0.02	0.35
nonHDL-cholesterol	0.35	0.12	0.29	0.01	0.32
HDL-cholesterol	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01
Triacylglycerols	0.52	0.21	0.01	0.01	0.01

medián hladiny CCh ve zdravé pražské populaci těhotných (6,8 mmol/l); už při tomto jednorázovém náhodném výběru byla mezi 21 000 těhotnými nalezena jedna pacientka s familiární hypercholesterolemií s hodnotou CCh 19 mmol/l, tedy homozygotka pro FH (!), c) upozornila na vysokou a neočekávanou četnost výskytu vysokých hladin celkového cholesterolu  $> 8$  mmol/l v této fyziologické pražské populaci těhotných - 1:132 (!).

S podobnými studiemi v jiných populacích jsme se zatím ve světové literatuře neseťkali. Velmi solidní holandská studie v.d. Graafa o problematice těhotenské hypercholesterolemie a její možné statinové léčbě je velice zdrženlivá, protože neexistuje dostatek důkazů na solidní doporučení nebo zamítnutí léčby [7, 15, 23]. Obsáhlejší a rozpačité americké studie Mudda, Palinskiho a dalších vyhodnocují u 1200 pacientek vliv hypercholesterolemie jen jako možný faktor vyvolávající předčasný porod, a naopak hypocholesterolemii jako důvod častější hypotrofie plodu [23, 24, 25, 27]. Nalezli jsme ale i názor zcela opačný [28]. Edison našel předčasné porody u matek už se sníženým cholesterolem o 10 % proti zdravé populaci [29].

## Závěr

Podle našich 20letých zkušeností můžeme konstatovat, že familiární hypercholesterolemie se nejvýrazněji manifestuje kolem 5. až 6. měsíce těhotenství (dozrávají játra plodu a nastává nejvyšší spotřeba cholesterolu na tvorbu buněčných membrán). Tohoto faktu je možno využít pro efektivní vyhledávání do té doby nediodagnostikovaných FH formou těhotenského screeningu [30]. Po skončení gravidity a laktace je pak možná diferenciace FH, následná léčba a další preventivní opatření v rodině.

Předneseno na 31. symposiu Dědičných metabolických poruch, Bratislava 2016.

## Seznam používaných zkratk

Cam	campesterol
CCh	total cholesterol
Des	desmosterol
HDL-Ch	high density lipoprotein cholesterol
FH	familial hypercholesterolemia



Lat	lathosterol
LDL-Ch	low density lipoprotein cholesterol
NCHS	non-cholesterol sterols
nonHDL	nonHDL cholesterol
Sit	sitosterol
TAG	triacylglycerols (triglycerides)
VLDL	very low density lipoprotein

## Literatura

- Napoli, C., Glass, C. K., Witztum, 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.
- 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.
- 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. Opinion Lipid.*, 2009, 20, p. 484-490.
- Desoye, G., Schweditsch, M., Pfeiffer, K.:** Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1987, 64, p. 704-12.
- 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.
- Chiang, C.:** Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking Sonic hedgehog gene function. *Nature*, 1996, 383, p. 407-413.
- 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.
- Toleikyte, I., Retterstol, K., Leren, T. P. et al.:** Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia. A register-based study. *Circulation*, 2011, 124, p. 1606-14.
- Annedá, A., Mura, S., Marcello, C.:** HELP LDL-apheresis in two cases of familial hypercholesterolemic pregnant women. *Transfusion Apheresis Sci.*, 2011, 44, p. 21-24.
- 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.
- Bláha, V., Bláha, M., Lánská, M. et al.:** LDL-aféřza v léčbě familiárních hyperlipoproteinemií. *Vnitřní lék.*, 2014, 60, p. 970-975.
- Tsang, R. C., Glueck, C. J., McLain, C. et al.:** Pregnancy, parturition and lactation in familial homozygous hypercholesterolemia. *Metabolism*, 1978, 27, p. 823-829.
- Khoury, J., Henriksen, T., Christophersen, 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.
- Khoury, J., Amundsen, A. L., Tonstad, S. et al.:** Evidence for impaired physiological decrease in the utero-placental vascular resistance in pregnant women with familial hypercholesterolemia. *Acta Obstet. Gynecol.*, 2009, 88, p. 222-226.
- Van de 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.
- 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.
- Herera, E., Amusquivar, E., Lopez-Solda, D. I. et al.:** Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm. Res.*, 2006, 65, p. 59-64.
- Herera, E.:** Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*, 2002, 19, p. 43-55.
- Herman, G. E.:** Disorders of cholesterol biosynthesis: prototypic metabolic malformations syndromes. *Human Molec. Genet.* 2003, 12, R75-88.
- 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.
- Stefulj, J., Panzenboeck, U., Becker, T. et al.:** Human endothelial cells of the placental barrier efficiently deliver cholesterol to the foetal circulation via ABCA1 a ABCG-1. *Circ. Res.*, 2009, 104, p. 600-608.
- Hyánek, J., Peňal, F., Dubská, L. et al.:** Lathosterol and noncholesterol sterols in routine use for the differentiation and monitoring of dietary and drug induced treatment of hypercholesterolemias in children and adolescents. *J. Nutr. Therap.* 2014, 3, p. 1-12.
- Bansal, N., Cruickshank, J. K., McElduff, P. et al.:** Cord blood lipoproteins and prenatal influences. *Curr. Opinion Lipidol.* 2005, 16, 400-408.
- Marseille-Tremblay, Ch., Ethier-Chianon, 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.
- Martin, U., Davies, C., Hayavi, S.:** Is normal pregnancy atherogenic? *Clin. Sci.*, 1999, 96, 421-425.
- Mudd, L. M., Holzman, C. B., Catov, J. M. et al.:** Maternal lipids at mid-pregnancy and the risk of preterm delivery. *Obstet. Gynecol. Scand.* 2012, 91, p. 726-735.
- Palinski, W., Dármiento, F. P., Witztum, 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.
- 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.
- Edison, R. J., Berg, K., Remaley, A. et al.:** Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics*, 2007, 120, p. 723-733.
- Hyánek, J., Dubská, L., Pejznochová, H. et al.:** Hypercholesterolemie v těhotenství - pathobiochemické a pathofyziologické zajímavosti pro vývoj aterosklerózy a její hodnocení v metabolické ambulanci. *Klin. Biochem. Metab.*, 21 (42), 2013, No. 4, p. 208-214.

*Střet zájmů: Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.*

Do redakce došlo 14. 6. 2017

*Adresa pro korespondenci:  
Prof. MUDr. Josef Hyánek, DrSc.  
Metabolická ambulance OKBHI  
Nemocnice Na Homolce  
Roentgenova 2, 500 30 Praha 5  
e-mail: josef.hyaneck@homolka.cz*