

Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové



## Změny lipidového metabolismu v souvislosti s graviditou

Zuzana Kokrdová

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program

Obor gynekologie a porodnictví

Hradec Králové

2013



Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové



## Změny lipidového metabolismu v souvislosti s graviditou

Zuzana Kokrdová

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program

Obor gynekologie a porodnictví

Hradec Králové

2013

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu porodnictví a gynekologie na katedře gynekologie a porodnictví Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Zuzana Kokrdová  
Gynekologicko - porodnická klinika  
Pardubická krajská nemocnice, a.s.

Školitel: Doc. MUDr. Milan Košťál, CSc.  
Gynekologicko - porodnická klinika  
Pardubická krajská nemocnice, a.s.

Oponenti: Doc. MUDr. Alena Měchurová, CSc.  
ÚPMD  
Praha

Doc. MUDr. Antonín Pařízek, CSc.  
Gynekologicko-porodnická klinika UK a VFN  
Praha

Obhajoba disertační práce se uskuteční před Komisí pro obhajoby disertačních prací DSP Gynekologie a porodnictví dne 29.4.2013 ve 14.45 hod v posluchárně Porodnicko-gynekologické kliniky ve FN v Hradci Králové.

S disertační prací je možné se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Doc. MUDr. Jindřich Tošner, CSc.  
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu Gynekologie a porodnictví

## Obsah

1. SOUHRN V ČEŠTINĚ.....	4
2. SUMMARY.....	5
3. ÚVOD DO PROBLEMATIKY .....	6
4. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE.....	7
5. METODIKA.....	8
6. VÝSLEDKY.....	11
7. DISKUZE .....	18
8. ZÁVĚRY.....	24
9. POUŽITÁ LITERATURA.....	25
10. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORKY .....	31

## 1. Souhrn v češtině

V odborné literatuře je stále více pozornosti věnováno vztahu mezi komplikacemi těhotenství (IUGR, preeklampsie, GDM, předčasný porod) a rizikem kardiovaskulárního onemocnění matky v jejím pozdějším životě. Fyziologické těhotenství je ve své druhé polovině provázeno zvýšením inzulínové rezistence, hyperlipidemií a vzestupem některých koagulačních faktorů, což bývá označováno jako přechodná exkurze do metabolického syndromu. U 3-4% těhotných žen je spojeno zvýšení IR s manifestací gestačního diabetu, který po ukončení těhotenství většinou mizí. Výskyt gestačního diabetu mellitu představuje riziko vývoje diabetu mellitu 2. typu v pozdějším životě ženy. Není dosud prokázáno, zda se podobné změny, jako změny v metabolismu cukrů, netýkají i změn lipidového metabolismu, kdy významná gestační hyperlipidémie může upozornit na možný vývoj hyperlipidémie v pozdějším věku.

Tato práce popisuje změny plazmatických lipidů a lipoproteinů u čtyř skupin těhotných žen (u dvaceti šesti zdravých těhotných žen, u jedenácti žen s GDM, u deseti žen s DM 1. typu a u devíti žen s metabolickým syndromem) ve 12., 32. - 34. týdnu gravidity, půl roku a 2 roky po porodu. Výsledky jsou porovnávány s třiceti netěhotnými zdravými kontrolami odpovídajícího věku a BMI neužívající hormonální antikoncepci. Jako suprafyziologický vzestup krevních tuků byly ve třetím trimestru definovány hodnoty plazmatických triacylglycerolů a cholesterolu rovny nebo vyšší 95. percentilu referenčních hodnot uváděných polskými autory (Piechota, Staszewski) [73].

Ve srovnání s netěhotnými zdravými kontrolami jsme prokázali dvojnásobný až trojnásobný vzestup triacylglycerolů ve třetím trimestru u prvních tří skupin těhotných žen (zdravé těhotné ženy, těhotné s GDM, těhotné s DM 1. typu). Hladina celkového cholesterolu se u těchto tří skupin těhotných žen zvýšila v průběhu těhotenství vůči netěhotným zdravým kontrolám o cca 40% a hladina LDL-Ch o 40 - 60%. V průběhu těhotenství žen s metabolickým syndromem (MS) došlo jen k minimálnímu zvýšení celkového cholesterolu a LDL-cholesterolu. U těhotných žen s metabolickým syndromem byl prokázán statisticky významný pokles HDL cholesterolu 2 roky po porodu ve srovnání s netěhotnými kontrolami ( $p < 0,001$ ).

Těhotenství žen s MS, které dále zvyšuje již tak zvýšenou inzulínovou rezistenci, znamená pro pacientku velkou zátěž. Po porodu je často nutno zvýšit dávku antihypertenziva a pokud do těhotenství nevstupují s DM 2. typu je GDM po porodu často překlasifikován na DM 2. typu. PCOS a MS jsou sice dva rozdílné, přesto překrývající se syndromy, jejichž společným jmenovatelem je zvýšená IR. Gynekologům jsou dobře známy důsledky PCOS, méně již důsledky metabolického syndromu. A přitom to jsou právě gynekologové, kteří se jako první setkávají s ženami v reprodukčním věku postiženými metabolickým syndromem. Je třeba na tento syndrom myslet, provést nutná vyšetření a informovat ženu o klinických důsledcích.

Mezi padesáti šesti studovanými těhotnými ženami byly odhaleny 2 (3,6%) se suprafyziologickým vzestupem krevních tuků v pozdním těhotenství. Detaily jsou v práci podrobně rozebrány. U žen se zatíženou RA (předčasná manifestace aterosklerózy nebo porucha metabolismu tuků u příbuzných I. st.), ale bez zjevné hyperlipidémie mimo těhotenství by mohlo být vyšetřování lipidů ve 3. trimestru senzitivním testem, který může vytipovat ženy se zvýšeným rizikem KVO.

## 2. Summary

As evidenced by recent literature, adverse pregnancy outcomes such as pre-eclampsia, gestational diabetes, preterm delivery, and intrauterine growth restriction are risk factors for maternal metabolic and vascular diseases in later life. The second half of a normal pregnancy is accompanied by glucose intolerance, hyperlipidaemia and an increase in coagulation factors. This physiological response to pregnancy represents a transient excursion into a metabolic syndrome. Approximately 3-4% of all pregnant women are diagnosed with gestational diabetes that usually reverts to normal after delivery. However, gestational diabetes may predict the development of type 2 diabetes later in life. It is not yet known if changes similar to carbohydrate metabolism occur in the lipid metabolism and whether a certain degree of hyperlipidaemia in the last trimester could predict the appearance of an overt non-gestational hyperlipidaemia in the future.

Our study describes antepartum and postpartum changes of lipoprotein lipids in 26 healthy pregnant women, 11 women with gestational diabetes, 10 women with type 1 diabetes, and in 9 women with metabolic syndrome in gestation weeks 12, 32 - 34 and 6 and 24 months postpartum. The results are compared to measurements in 30 nonpregnant controls not taking oral contraceptives, matched for weight and age. A supraphysiologic rise in plasma lipids in late pregnancy is defined as plasma triglyceride or cholesterol levels at or above the 95<sup>th</sup> percentile of the lipoprotein lipid reference values as described by Piechota and Staszewski [73].

Total triglyceride levels in late gestation were significantly elevated above those in nonpregnant controls in the first three groups of patients (healthy pregnant women, women with gestational diabetes, and women with type 1 diabetes), the increase being by up to 300%. Total plasma cholesterol and LDL-cholesterol in late pregnancy were higher than the controls in the first three groups by 40% and 40-60%, respectively. Small changes in plasma cholesterol and LDL levels were found during pregnancy in women with pre-existing metabolic syndrome; in the same group, a significant decline in HDL-cholesterol was observed two years postpartum ( $p < 0.0001$  - compared with nonpregnant controls).

Pregnancy of women with metabolic syndrome increases the already increased insulin resistance and represents a great burden for the patient, i.e. worsens their hypertension and diabetes usually already present. Although somewhat different, there are similarities between the polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic syndromes, a common feature being insulin resistance. The implications of PCOS for the general health are evident. As the gynaecologist may be the first physician that a woman of reproductive age and with metabolic syndrome encounters, it is important to suspect the presence of a metabolic syndrome, to perform adequate examination, and inform the woman about the most notable clinical implications.

Two subjects (3.6%) with supraphysiologic rises of their plasma lipids in late pregnancy were identified among all 56 women studied. Details are reviewed in the work. In women with a family history of premature vascular disease or hyperlipidaemia, but without overt hyperlipidaemia outside the pregnancy, abnormal increase in lipid values ( $> 95^{\text{th}}$  percentile) in late pregnancy may serve as a sensitive test to uncover the women at risk of cardiovascular disease.

### 3. Úvod do problematiky

Převažující příčinou úmrtí v civilizovaných zemích jsou orgánové komplikace aterosklerózy, ischemická choroba srdeční, mozkové cévní příhody a ischemická choroba dolních končetin [3,93,103,105]. Ateroskleróza a její komplikace postihuje muže i ženy. Ženy postihuje ve vyšším věku než muži, ale prognóza tohoto onemocnění je u žen horší, zejména úmrtnost na toto onemocnění je u žen vyšší než úmrtnost u mužů stejného věku. V prevenci kardiovaskulárních onemocnění je nejobtížnější identifikace jedinců se zvýšeným rizikem. Včasným zavedením opatření, jako je změna životního stylu i farmakoterapie, by bylo možné přinejmenším oddálit výskyt těchto onemocnění v rizikové populaci.

Existuje již mnoho důkazů o tom, že nízká porodní hmotnost jedince ovlivňuje jeho nebo její následné riziko ICHS [9,34,92]. Týmem profesora Barkera byla definována hypotéza (Barkerova hypotéza). Ta uvádí, že fetální podvýživa ve střední a pozdní gestaci (vedoucí k nízké porodní hmotnosti) provázená urychleným hmotnostním přírůstkem v dětství, predisponuje jedince k rozvoji kardiovaskulárního onemocnění v dospělosti [9].

Teprve v posledních letech je v odborné literatuře více pozornosti věnováno vztahu mezi komplikacemi těhotenství (intrauterinní růstová retardace plodu, preeklampsie, gestační diabetes a předčasný porod) a rizikem kardiovaskulárního onemocnění matky v jejím v pozdějším životě [88,92,116,102]. I ve fyziologickém těhotenství se vyvíjí určitý stupeň inzulínové rezistence, hyperlipidémie a stoupají hladiny některých koagulačních faktorů, což bývá označováno jako přechodná exkurze do metabolického syndromu [10,88].

Všechny tyto metabolické změny provázející těhotenství jsou buď přímým nebo nepřímým důsledkem hormonálních změn. Na těhotenství může být proto nahlíženo jako na „zátěžový test“, který v mateřském organismu prověří metabolismus cukrů, tuků i kardiovaskulární systém. Patologický průběh těhotenství je na základě výše uvedených skutečností stále více spojován s metabolickými a cévními komplikacemi v pozdějším životě ženy [88].

Zvýšení inzulínové rezistence dosahuje v těhotenství vrcholu mezi 24. - 28. týdnem. Gestační diabetes mellitus (GDM), který se vyvíjí v těhotenství u 3-4% těhotných žen a mizí po porodu, představuje riziko vývoje DM 2. typu v pozdějším životě.

Dislipidemií je provázena druhá polovina těhotenství. Opakovně byla prokázána silná korelace mezi hladinami těhotenských hormonů a koncentracemi lipidů a lipoproteinů. Většina plazmatických lipidů a lipoproteinů vykazuje v druhé polovině gravidity zřetelný vzestup. Nabízí se otázka, zda může „suprafyziologický vzestup“ krevních tuků ve 3. trimestru těhotenství, podobně jako patologické o-GTT, predikovat vývoj dyslipidémie v pozdějším věku ženy. Dyslipidémie obecně jsou jedním z nejzávažnějších faktorů rozvoje kardiovaskulárního onemocnění (KVO). Zvýšená koncentrace celkového cholesterolu (T-Ch), LDL-cholesterolu (LDL-Ch), triacylglycerolů (Tg) a snížení koncentrace HDL-cholesterolu (HDL-Ch) jsou nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj ICHS [105].

V této disertační práci byly studovány krevní lipidy a lipoproteiny u těhotných žen v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu. Tyto hodnoty byly srovnávány s hladinami krevních tuků netěhotných zdravých kontrol odpovídajícího věku a BMI bez hormonální antikoncepce. Vedle zdravých těhotných žen jsme vyšetřovali i riziková těhotenství, tj. těhotné s GDM, těhotné s DM 1. typu a těhotné, které mimo těhotenství splňovaly kritéria pro diagnózu metabolického syndromu.



## 4. Cíle disertační práce

1) Porovnat dynamiku parametrů lipidového spektra v průběhu těhotenství mezi jednotlivými skupinami těhotných žen (zdravé těhotné ženy, těhotné ženy s GDM, s DM 1. typu) a kontrolní skupinou (netěhotné zdravé ženy bez hormonální antikoncepce).

2) Popsat dynamiku parametrů lipidového spektra v nejrizikovější skupině těhotných žen, tj. ve skupině žen s metabolickým syndromem a porovnat T-Ch, Tg a LDL-Ch s kontrolní skupinou (netěhotné zdravé ženy bez hormonální antikoncepce).

3) Posoudit chování HDL-cholesterolu (HDL-Ch) po porodu u skupiny těhotných žen s metabolickým syndromem a porovnat hladinu HDL-cholesterolu s netěhotnými zdravými kontrolami.

4) Půl roku po porodu porovnat hladiny apo B a poměr apo B/apo A-I u jednotlivých skupin těhotných žen a netěhotných kontrol se zaměřením na nejvíce rizikovou skupinu žen s metabolickým syndromem.

5) Popsat zvláštnosti těhotenství v rizikové skupině žen s metabolickým syndromem a vztah mezi metabolickým syndromem a PCOS.

6) V celém vyšetřovaném souboru těhotných žen odhalit těhotné se „suprafyziologickým vzestupem“ celkového cholesterolu (T-Ch), triacylglycerolů (Tg) ve 3. trimestru těhotenství. Posoudit výtěžnost tohoto vyšetření a navrhnout další postupy.

## 5. Metodika

### Vyšetřovaný soubor

Vyšetřovaný soubor tvořily pacientky, které od července 2007 do března 2012 prošly poradnou pro rizikové těhotenství Porodnicko-gynekologické kliniky Pardubické krajské nemocnice, a.s. a které později na klinice porodily. Podmínkou pro zařazení těhotné ženy do studie bylo její vyšetření v poradně pro rizikové těhotenství před 12. týdnem těhotenství a nepřítomnost dyslipidémie před vstupem do těhotenství. Odběry krve na stanovení krevních tuků byly prováděny ve čtyřech skupinách těhotných žen (skupina č. 1, 2, 3, 4). Jako kontrolní skupina sloužily netěhotné ženy odpovídajícího věku a BMI, které neužívaly žádnou hormonální antikoncepci a jejichž hodnoty lačné glykémie byly v normě (skupina č. 5), viz tabulka č. 1. Ženy patřící do kontrolní skupiny byly získány náhodným výběrem ze zdravotních sester Porodnicko-gynekologické kliniky a novorozeneckého oddělení Pardubické krajské nemocnice, a.s.

Tabulka č. 1 Soubor pacientek a jejich četnost v jednotlivých skupinách:

č. 1	Zdravé těhotné ženy	26
č. 2	Těhotné s gestačním DM ( GDM)	11
č. 3	Těhotné s DM 1. typu	10
č. 4	Těhotné s metabolickým syndromem	9
č. 5	Zdravé netěhotné ženy	30

Skupina zdravých těhotných žen (skupina č. 1) byla definována jako skupina žen bez trvalé medikace, užívající pouze těhotenské vitamíny. Hodnoty lačné glykémie byly ve skupině č. 1 zcela v normě.

Skupina těhotných žen s gestačním diabetem mellitem (skupina č. 2) byla oddělena ze skupiny zdravých těhotných žen na základě patologického o-GTT. Test byl proveden u sedmi z jedenácti těhotných žen mezi 24. - 28. týdnem těhotenství. U tří pacientek byl, z důvodu předchozího GMD, proveden o-GTT mezi 12. a 17. týdnem těhotenství. U dvou z nich pak bylo k udržení normoglykémie třeba malých dávek inzulínu. U jedné pacientky, z celkového počtu jedenácti těhotných žen s GDM, jsme o-GTT ve 24. týdnu neprováděli z důvodu lačné glykémie dosahující právě hodnotu 5,6 mmol/l. Všem těhotných s GDM byla nasazena dieta s 275 g SA.

Do skupiny č. 3 patřily ženy s DM 1. typu. U pacientek s DM 1. typu byla tato diagnóza známa již prekoncepčně. U těhotných žen této skupiny byla během těhotenství patrná snaha o dobrou kompenzaci diabetu, což je základní podmínkou prevence sekundární dyslipidémie a diabetické embryo- i fetopatie. Tuto skutečnost jsme ověřovali stanovením glykovaného hemoglobinu (HbA<sub>1c</sub>). IFCC uvádí pro dobře kompenzovaný diabetes mellitus hodnoty HbA<sub>1c</sub> v rozmezí 43 - 53 mmol/mol.

Skupinu č. 4 tvořily těhotné ženy, které mimo graviditu splňovaly alespoň 3 z výše uvedených 5 kritérií pro diagnózu metabolického syndromu (MS) dle ČIMS. Podezření na metabolický syndrom bylo vysloveno na počátku těhotenství a potvrzeno přítomností alespoň tří z výše uvedených pěti kritérií platných pro diagnózu MS za půl roku a 2 roky po porodu. Pacientky s chronickou hypertenzí užívaly antihypertenzní terapii před těhotenstvím. Medikace byla upravována s ohledem na plánovanou graviditu nebo hned při stanovení těhotenství. Pacientky této skupiny, které již vstupovaly do těhotenství s DM 2. typu, byly převedeny na inzulín ještě před plánovanou graviditou nebo bezprostředně po jejím zjištění. U těhotných bez diabetu byl o-GTT proveden pro velký počet rizikových faktorů

již v prvním trimestru. Pokud se jednalo o diates mellitus 2. typu, obsahovala diabetická dieta 225 g SA, pouze v jednom případě 175 g SA. Rozhodnutí o dávce sacharidů v diabetické dietě bylo plně v rukách ošetřujícího diabetologa.

Těhotné během studie neměnily svůj životní styl, pouze u čerstvě zjištěných diabetiček byla nasazena diabetická dieta. Ve všech skupinách byla ale patrna snaha o zvýšení přívodu ovoce, zeleniny a mléčných výrobků. Žádná pacientka účastnící se studie nezměnila po porodu významně svůj obvyklý energetický příjem. Těhotné ženy nekouřily. Při odběrech půl roku a 2 roky po porodu jsme údaj o kouření zaznamenávali spolu s tím, zda žena kojí.

Délka těhotenství byla stanovena podle poslední menstruace a korigována dle UZ vyšetření na začátku gravidity. Jednalo se pouze o jednočetná těhotenství a porod v termínu byl definován gestačním stářím 37+0. U žádného z našich dětí nebyla před porodem ani po porodu diagnostikována vrozená vývojová vada.

Za fyziologický vzestup hladin plazmatických lipidů jsme považovali takový vzestup celkového cholesterolu (T-Ch) a triacylglycerolů (Tg), který byl nižší než 95. percentil ve 3. trimestru těhotenství (9,83 mmol/l pro cholesterol, 4,68 mmol/l pro triacylglyceroly) [73]. Jako suprafyziologický vzestup celkového cholesterolu (T-Ch) a triacylglycerolů (Tg) ve 3. trimestru gravidity pak byla definována hodnota rovna nebo vyšší 95. percentilu. V České republice nebyly stanoveny referenční hodnoty plazmatických lipidů v těhotenství. Ve světě se stanovením referenčních hodnot plazmatických lipidů v těhotenství zabývali američtí a polští autoři [50,73]. Američané vyšetřovali hladiny krevních tuků ženám ve 36. týdnu těhotenství a srovnávali je s hodnotami 6 týdnů po porodu a dále s hodnotami netěhotných zdravých kontrol bez hormonální antikoncepce. My jsme pro naše srovnání využili referenčních hodnot uváděných polskými autory Wieslawem Piechotou a Andrzejem Staszewskim [73]. Jednak proto, že vyšetřovanou skupinou byli také Slované nám geograficky nejbližší, a dále proto, že tito autoři vyšetřovali hladiny krevních tuků ve všech třech trimestrech. Referenční hodnoty jsou uvedeny v podobě 5., 10., 50., 90. a 95. percentilu a nebylo nutné je přepočítávat.

Pacientky stvrdily svoji účast ve studii podpisem informovaného souhlasu. Práce byla schválena etickou komisí Pardubické krajské nemocnice, a.s.

### **Krevní odběry a antropometrická měření**

Žilní krev na stanovení krevních lipidů byla odebírána po lačnění trvajícím 9 - 12 hodin. Pacientky nežíznily, pily nesladké nápoje a nekonzumovaly alkoholické nápoje. Při odběrech v době těhotenství nebylo třeba upozorňovat pacientky na nevhodnost konzumace alkoholu 2 - 3 dny před odběrem a při odběrech po porodu byla tato podmínka dodržena. U diabetiček byly prováděny odběry v době dobré kompenzace diabetu. V době odběrů byly pacientky bez projevů akutních onemocnění (tonsilitis, chřipka atd.).

Byl vyšetřován celkový cholesterol (T-Ch), triacylglyceroly (Tg), LDL-cholesterol (LDL-Ch), HDL-cholesterol (HDL-Ch), jaterní enzymy (bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP), apolipoprotein A (apo A), apolipoprotein B (apo B), lipoprotein(a) (Lp(a)) a lačná glykémie. U těhotných diabetiček řídil odběry glykemií, glykovaného hemoglobinu, TSH a fT4 ošetřující diabetolog. Odběry vyšetřující hladiny krevních tuků byly prováděny jednou sestrou a to ve 12., 32. - 34. týdnu těhotenství a za 6 měsíců a za 2 roky po porodu. Lipidy byly stanoveny v krevní plazmě a proto odebírány do zkumavky s EDTA. Glykémie byla stanovována v kapilární krvi z prstu, případně v žilní krvi, pokud byl prováděn odběr pro stanovení i jiných analytů. Orální glukozotolerační test jsme prováděli vždy po nejméně osmihodinovém lačnění, kdy vyšetřovaná osoba vypila během pěti minut 250ml vody obsahující 75 g glukózy. Glykémie v čase 0, 60 a 120 min byly stanoveny v žilní krvi. K dosažení diagnostické správnosti o-GTT je nutné nejen lačnění, ale i předchozí třídní dieta s přísunem sacharidů v potravě v množství minimálně 150 g za den a neomezená fyzická aktivita ve stejném časovém období.

Při každém odběru krve na stanovení krevních tuků sestra současně změřila krevní tlak, a to u sedící pacientky po cca 10 minutovém období v klidu. Antropometrická měření, tj. měření obvodu pasu v netěhotném stavu byla prováděna krejčovským metrem na holém těle u stojící pacientky. Body mas index (BMI) byl vypočítán jako váha v kilogramech dělená čtvercem výšky v metrech. Při porovnávání BMI mezi jednotlivými skupinami těhotných žen jsme vycházeli z hodnoty vypočítané na začátku těhotenství.

### **Stanovení lipidů a lipoproteinů**

Triacylglyceroly (Tg) a celkový cholesterol (T-Ch) byl stanovován na analyzátoru Dimension RxL MAX (fy Siemens), jednalo se enzymové fotometrické stanovení. LDL-cholesterol (LDL-Ch) byl stanovován přímo na analyzátoru Cobas Integra 400 (fy Roche Diagnostics). HDL cholesterol (HDL-Ch) byl stanovován na přístroji Dimension RxL MAX (fy Siemens), k blokaci non-HDL částic bylo užito polyaniontů a polymerů. Stanovení apo A-I, apo B i Lp(a) bylo prováděno na přístroji Cobas Integra 400 (fy Roche Diagnostics) a jednalo se o imunoturbidimetrii se specifickou protilátkou. Oddělení klinické biochemie a diagnostiky Pardubické krajské nemocnice, a.s. má osvědčení o účasti v systému externího hodnocení kvality. Posouzení způsobilosti je prováděno v souladu s požadavky mezinárodních norem a dokumentů ČIA (Český institut pro akreditaci).

### **Statistická analýza**

Výsledné hodnoty lipidů, lipoproteinů a jejich poměr v těhotenství a po porodu jsou u jednotlivých skupin těhotných žen a netěhotných kontrol uvedeny jako průměr se směrodatnou odchylkou a medián.

K porovnání výsledných hodnot lipidů a lipoproteinů ( T-Ch, Tg, LDL-Ch, HDL-Ch) mezi jednotlivými skupinami a v jednotlivých časech byla využita jednofaktorová analýza rozptylu (ANOVA) s opakovanými měřeními a s následným mnohonásobným porovnáním (Fisherův LSD test).

Pro porovnání věku, BMI, apo A-I, apo B, poměru apo B/apo A-I a Lp(a) byla použita neparametrická Kruskal-Wallisova analýza rozptylu s následným mnohonásobným porovnáním s Bonferroni korekcí na hladinu významnosti. Zvolená hladina významnosti byla  $\alpha=0,05$ .

## 6. Výsledky

Vyšetřovaný soubor tvořilo 56 pacientek, které absolvovaly všechny 3 odběry, t.j. odběr ve 12. týdnu těhotenství, ve 32. - 34. týdnu těhotenství a půl roku po porodu. Všechna 4 vyšetření, tj. i vyšetření za 2 roky po porodu absolvovalo 32 pacientek. Kontrolní skupinu tvořilo 30 zdravých netěhotných žen.

Suprafyziologický vzestup některé složky lipidového spektra byl nalezen u dvou těhotných pacientek. Jednalo se o pacientku P.K. ze skupiny zdravých těhotných žen (skupina č. 1), u které byl prokázán při odběru mezi 32. - 34. týdnem těhotenství vzestup celkového cholesterolu (T-Ch) nad 95. percentil dle hodnot definovaných polskými autory pro těhotné ve třetím trimestru. Konkrétní hodnota celkového cholesterolu (T-Ch) činila u pacientky P.K. 12,35 mmol/l (95. percentil: 9,83 mmol/l). Druhou pacientkou byla pacientka B.H. ze skupiny těhotných s DM 1. typu (skupina č. 3), u které i při dobré kompenzaci diabetu ( $HbA_{1c}$  33 mmol/mol ve 3. trimestru, IFCC), činila hodnota triacylglycerolů (Tg) při odběru ve 32. - 34. týdnu 5,50 mmol/l a přesáhla hodnotu definovanou polskými autory jako 95. percentil (95. percentil: 4,68 mmol/l). Tyto dvě pacientky byly vyloučeny z celkového zpracování.

Při porovnání základních parametrů jednotlivých souborů těhotných žen a netěhotných kontrol nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi průměrným věkem žen v jednotlivých skupinách ( $p=0,201$ ). Při porovnávání průměrného BMI v jednotlivých skupinách těhotných žen na počátku gravidity byl nalezen statisticky významný rozdíl mezi jednotlivými skupinami ( $p < 0,001$ ). Při mnohonásobném porovnání se průměrný BMI těhotných žen s metabolickým syndromem lišil od průměrného BMI zdravých těhotných žen a netěhotných kontrol na hladině významnosti  $p < 0,001$ . Podobně se lišil průměrný BMI žen s metabolickým syndromem od průměrného BMI těhotných žen s GMD na hladině významnosti  $p < 0,05$ .

Z celého souboru padesáti šesti těhotných žen porodilo předčasně 7, tj. 12,5% žen. Jednalo se o dvě pacientky ze skupiny zdravých těhotných žen (gestační stáří 33+5 a 36+6), jednu pacientku ze skupiny žen s gestačním diabetem mellitem (gestační stáří 35+3), jednu pacientku ze skupiny těhotných žen s DM 1. typu (gestační stáří 36+6) a tři pacientky ze skupiny těhotných s metabolickým syndromem (gestační stáří 34+5 až 36+5). Žádná z našich pacientek neprodila před 32. týdnem. Všichni novorozenci byli zdraví a nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v průměrných hmotnostech narozených dětí v jednotlivých skupinách ( $p = 0,800$ ).

Tabulky č. 1, 2, 3 a 4 uvádějí plazmatické koncentrace lipidů a lipoproteinů u výše uvedených skupin těhotných žen a netěhotných kontrol. Průměrné plazmatické koncentrace jednotlivých lipidových parametrů jsou porovnávány s hodnotami v průběhu těhotenství i po porodu a dále s hodnotami netěhotných zdravých kontrol. Příslušné statistické významnostmi jsou uvedeny v textu pod tabulkami.

Tabulka č. 1 - Plazmatické koncentrace lipidů a lipoproteinů u zdravých těhotných žen v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu a netěhotných kontrol (\* mmol/l)

	12. týden		32. - 34. týden		½ roku po porodu		2 roky po porodu		netěhotné kontroly	
	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián
T-Ch*	5,08 ± 0,74	4,86	6,76 ± 1,05 <sup>φ+</sup>	6,75	4,94 ± 0,81 <sup>Δ</sup>	4,86	5,10 ± 0,63	5,05	4,77 ± 0,59	4,81
Tg*	1,08 ± 0,40	1,00	2,13 ± 0,60 <sup>φ+</sup>	2,20	0,86 ± 0,45 <sup>Δ‡</sup>	0,73	1,12 ± 0,68	0,98	0,92 ± 0,50	0,78
LDL*	2,74 ± 0,63	2,71	3,98 ± 0,79 <sup>φ+</sup>	3,85	2,76 ± 0,61 <sup>Δ</sup>	2,72	2,86 ± 0,64	2,85	2,59 ± 0,64	2,58
HDL*	1,73 ± 0,35	1,80	1,91 ± 0,43 <sup>+</sup>	1,90	1,62 ± 0,37 <sup>Δ</sup>	1,50	1,60 ± 0,24	1,60	1,69 ± 0,29	1,75

<sup>φ</sup> statisticky významně odlišné od kontrol:

pro T-Ch, Tg a LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

<sup>+</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro T-Ch, Tg, LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro HDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>Δ</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 32. - 34. týdnu:

pro T-Ch, Tg, LDL a HDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$

<sup>‡</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro Tg ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,01$

Tabulka č. 2 - Plazmatické koncentrace lipidů a lipoproteinů u těhotných žen s GDM v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu a netěhotných kontrol (\* mmol/l).

	12. týden		32. - 34. týden		½ roku po porodu		2 roky po porodu		netěhotné kontroly	
	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián
T-Ch*	4,92 ± 0,57	4,68	6,68 ± 1,37 <sup>φ+</sup>	6,20	4,77 ± 0,67 <sup>Δ</sup>	4,77	4,82 ± 0,38	4,91	4,77 ± 0,59	4,81
Tg*	1,76 ± 1,00 <sup>φ</sup>	1,53	2,91 ± 0,76 <sup>φ+</sup>	2,90	0,73 ± 0,34 <sup>Δ‡</sup>	0,70	0,89 ± 0,17	0,85	0,92 ± 0,50	0,78
LDL*	2,72 ± 0,47	2,66	4,05 ± 1,23 <sup>φ+</sup>	3,81	2,72 ± 0,59 <sup>Δ</sup>	2,61	3,07 ± 0,30	3,00	2,59 ± 0,64	2,58
HDL*	1,36 ± 0,22 <sup>φ</sup>	1,40	1,60 ± 0,22 <sup>+</sup>	1,60	1,40 ± 0,26 <sup>Δ</sup>	1,30	1,27 ± 0,15 <sup>φ</sup>	1,20	1,69 ± 0,29	1,75

<sup>φ</sup> statisticky významně odlišné od kontrol:

pro Tg a HDL ve 12. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$  a  $p < 0,05$   
 pro T-Ch a Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$   
 pro LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$   
 pro HDL 2 roky po porodu na hladině významnosti  $p < 0,05$

<sup>+</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro T-Ch a LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$   
 pro Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$   
 pro HDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>Δ</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 32. - 34. týdnu:

pro T-Ch, Tg a LDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$   
 pro HDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,05$

<sup>‡</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro Tg ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$

Tabulka č. 3 – Plazmatické hladiny lipidů a lipoproteinů u těhotných s DM 1. typu v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu a netěhotných kontrol (\* mmol/l).

	12. týden		32. - 34. týden		½ roku po porodu		2 roky po porodu		netěhotné kontroly	
	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián
T-Ch*	4,48 ± 0,84	4,48	6,70 ± 0,77 <sup>φ+</sup>	6,44	4,66 ± 0,83 <sup>Δ</sup>	4,50	5,07 ± 1,24	5,65	4,77 ± 0,59	4,81
Tg*	0,96 ± 0,30	0,86	2,07 ± 0,72 <sup>φ+</sup>	1,70	0,73 ± 0,33 <sup>Δ‡</sup>	0,71	1,05 ± 0,60	0,84	0,92 ± 0,50	0,78
LDL*	2,36 ± 0,42	2,31	3,69 ± 0,53 <sup>φ+</sup>	3,63	2,50 ± 0,41 <sup>Δ</sup>	2,68	2,60 ± 0,76	2,55	2,59 ± 0,64	2,58
HDL*	1,68 ± 0,44	1,60	1,97 ± 0,51 <sup>+</sup>	1,90	1,67 ± 0,33 <sup>Δ</sup>	1,50	1,76 ± 0,64	1,60	1,69 ± 0,29	1,75

<sup>φ</sup> statisticky významně odlišné od kontrol:

pro T-Ch ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,05$

pro LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>+</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro T-Ch a LDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro HDL ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>Δ</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 32. - 34. týdnu:

pro T-Ch, Tg a LDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro HDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>‡</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro Tg ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,05$



Tabulka č. 4 – Plazmatické koncentrace lipidů a lipoproteinů u těhotných žen s metabolickým syndromem v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu a netěhotných kontrol (\* mmol/l)

	12. týden		32. - 34. týden		½ roku po porodu		2 roky po porodu		netěhotné kontroly	
	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián	průměr ± SD	medián
T-Ch*	4,43 ± 0,54	4,60	4,86 ± 0,48	4,87	4,33 ± 0,71	3,95	4,48 ± 0,43	4,39	4,77 ± 0,59	4,81
Tg*	1,46 ± 0,37 <sup>φ</sup>	1,48	2,25 ± 0,65 <sup>φ+</sup>	2,20	1,58 ± 1,74 <sup>Δ‡</sup>	0,90	1,53 ± 0,89	1,23	0,92 ± 0,50	0,78
LDL*	2,41 ± 0,43	2,32	2,56 ± 0,40	2,37	2,41 ± 0,42	2,40	2,71 ± 0,29	2,72	2,59 ± 0,64	2,58
HDL*	1,25 ± 0,23 <sup>φ</sup>	1,21	1,37 ± 0,21	1,30	1,21 ± 0,28 <sup>φ</sup>	1,10	0,97 ± 0,27 <sup>φ</sup>	1,10	1,69 ± 0,29	1,75

<sup>φ</sup> statisticky významně odlišné od kontrol:

pro Tg a HDL ve 12. týdnu na hladinách významnosti  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$

pro Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,001$

pro HDL ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,01$

pro HDL 2 roky po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$

<sup>+</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro Tg ve 32. - 34. týdnu na hladině významnosti  $p < 0,01$

<sup>Δ</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 32. - 34. týdnu:

pro Tg ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,001$

<sup>‡</sup> statisticky významně odlišné od hodnoty ve 12. týdnu:

pro Tg ½ roku po porodu na hladině významnosti  $p < 0,05$

### Porovnání celkového cholesterolu (T-Ch), triacylglycerolů (Tg) i LDL-cholesterolu (LDL-Ch) ve skupinách těhotných žen.

V souladu s literárními údaji [2,3,47,50,63,69,73] byl prokázán vzestup celkového cholesterolu (T-Ch), triacylglycerolů (Tg) i LDL-cholesterolu (LDL-Ch) s maximem v posledním trimestru oproti netěhotným zdravým kontrolám u prvních tří skupin pacientek, tj u zdravých těhotných žen, těhotných s GDM a těhotných s DM 1. typu. Porovnání procentuálního zvýšení jednotlivých lipidů a lipoproteinů (T-Ch, Tg, LDL-Ch) ve třetím trimestru v jednotlivých skupinách těhotných žen vůči netěhotným zdravým kontrolám uvádí tabulka č. 5. Pro všechny tři parametry lipidového spektra ( T-Ch, Tg, LDL-Ch) ve všech třech skupinách byl tento vzestup vůči netěhotným zdravým kontrolám statisticky významný (viz tabulky č. 1, 2, 3).

Tabulka č. 5 – Zvýšení lipidů a lipoproteinů (T-Ch, Tg, LDL-Ch) ve třetím trimestru v jednotlivých skupinách těhotných žen vůči netěhotným zdravým kontrolám.

	Zdravé těhotné zvýšení o	Těhotné s GDM zvýšení o	Těhotné s DM 1. typu zvýšení o
T-Ch	42%	40%	40%
Tg	132%	216%	125%
LDL-Ch	54%	56%	42%

U skupiny těhotných s metabolickým syndromem došlo ve 32. - 34. týdnu k nejmenšímu nárůstu hladiny celkového cholesterolu (T-Ch) a to o pouhé 2% ve srovnání s netěhotnými zdravými kontrolami. Pouze ve skupině těhotných s metabolickým syndromem nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi průměrnou hladinou T-Ch na počátku těhotenství a průměrnou hladinou ve 3. trimestru ( $p = 0,184$ ).

Nejmenší nárůst triacylglycerolů (Tg) vůči výchozí hodnotě byl zaznamenán, podobně jako u celkového cholesterolu (T-Ch), ve skupině těhotných s metabolickým syndromem (MS): o 54%. Tento nárůst byl statisticky významný  $p = 0,008$ .

V průběhu těhotenství byl nejnižší nárůst LDL-cholesterolu, tj. zvýšení o 6% vůči výchozí hodnotě, zaznamenán u skupiny těhotných žen s metabolickým syndromem. Nebyla prokázána statistická významnost  $p = 0,506$ . Hladina LDL-cholesterolu u žen s MS byla ve 3. trimestru dokonce nižší než hladina LDL-cholesterolu netěhotných zdravých kontrol.

Na počátku gravidity (tj. ve 12. týdnu těhotenství) jsme zaznamenali hladiny HDL-cholesterolu pod 1,3 mmol/l pouze u skupiny těhotných s metabolickým syndromem (MS) a i v graviditě koreluje tato hodnota s diagnostickými kritérii pro MS. Ve třetím trimestru se průměrná hladina HDL-cholesterolu vůči průměrné výchozí hodnotě na počátku těhotenství zvýšila ve všech čtyřech skupinách těhotných žen. Pouze ve skupině žen s metabolickým syndromem nebyl vzestup HDL-cholesterolu vůči výchozí hodnotě na počátku těhotenství statisticky významný.

Ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem došlo za 2 roky po porodu k poklesu průměrné hodnoty HDL-Ch vůči průměrné výchozí hodnotě na počátku gravidity o 22%, u skupiny těhotných žen s GDM o 7%, u skupiny zdravých těhotných žen o 8%. Pouze ve skupině těhotných žen s DM 1. typu byla hodnota HDL-cholesterolu za 2 roky po porodu o 5% vyšší než výchozí hodnota na počátku těhotenství, tj. ve 12. týdnu. Při mnohonásobném porovnávání půl roku po porodu se statisticky významně lišila hladina HDL-cholesterolu mezi skupinou žen s metabolickým syndromem a netěhotnými zdravými kontrolami ( $p < 0,01$ ). Dva roky po porodu byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi průměrnou hladinou HDL-cholesterolu netěhotných zdravých kontrol a žen s metabolickým syndromem ( $p < 0,001$ ) a netěhotných zdravých kontrol a žen s gestačním diabetem ( $p < 0,05$ ).

### Koncentrace apolipoproteinů A-I, B a lipoprotein(a) u jednotlivých skupin těhotných žen ½ roku po porodu a srovnání s netěhotnými kontrolami

Ve všech skupinách těhotných žen a netěhotných kontrol jsme kromě T-Ch, Tg, LDL-Ch a HDL-Ch vyšetřovali apolipoprotein A-I (apo A-I), apolipoprotein B (apo B) a lipoprotein(a) (Lp(a)). Tabulka č. 6 uvádí plazmatické hladiny výše uvedených apolipoproteinů, jejich poměr (apo B/apo A-I) a hladinu lipoprotein(a) půl roku po porodu u našich čtyř skupin těhotných žen a netěhotných kontrol.

Tabulka č. 6 – Plazmatické hladiny apolipoproteinu A-I, apolipoproteinu B, poměr apo B/apo A-I a lipoprotein(a) (Lp(a)) půl roku po porodu u jednotlivých skupin těhotných žen a netěhotných kontrol (\* g/l, Δ mg/l). Hodnoty apo A-I, apo B a poměr apo B/ apo A-I jsou uvedeny jako průměr se směrodatnou odchylkou. Lp(a) je uveden jako medián s mezikvartilovým rozpětím.

	zdravé těhotné ženy	těhotné ženy s GDM	těhotné ženy s DM 1. typu	těhotné ženy s MS	netěhotné kontroly
četnost	25	11	9	9	30
apo A-I*	1,71 ± 0,34	1,57 ± 0,30	1,86 ± 0,26	1,53 ± 0,21	1,86 ± 0,27
medián	1,68	1,53	1,75	1,43	1,86
apo B*	0,70 ± 0,16	0,67 ± 0,13	0,65 ± 0,09	0,75 ± 0,10	0,68 ± 0,15
medián	0,69	0,68	0,67	0,76	0,65
apo B/apo A-I	0,42 ± 0,12	0,44 ± 0,10	0,35 ± 0,05	0,49 ± 0,08	0,37 ± 0,11
medián	0,44	0,48	0,35	0,48	0,35
četnost	19	7	6	4	30
Lp(a) Δ medián	93	80	654	548	98
25. percentil	80	80	94	137	80
75. percentil	169	106	981	1070	355

Prokázali jsme statisticky významný rozdíl v hladině apo A-I mezi jednotlivými skupinami žen ( $p = 0,008$ ). Při mnohonásobném porovnávání s použitím Bonferroniho korekce byl prokázán statisticky významný rozdíl v průměrné hladině apo A-I mezi skupinou žen s metabolickým syndromem a netěhotnými kontrolami ( $p < 0,05$ ).

Při porovnávání hladiny apo B mezi jednotlivými skupinami půl roku po porodu a netěhotnými kontrolami nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ( $p = 0,584$ ).

Při porovnávání poměru apo B/apo A-I mezi jednotlivými skupinami jsme prokázali statisticky významný rozdíl na hladině významnosti  $p = 0,013$ . Při mnohonásobném porovnávání s použitím Bonferroniho korekce byl tento rozdíl statisticky významný, na hladině významnosti  $p < 0,05$ , pouze mezi skupinou žen s metabolickým syndromem a skupinou netěhotných kontrol.

Při porovnání mediánu Lp(a) v jednotlivých skupinách půl roku po porodu nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ( $p = 0,062$ ). Apo(a) lipoprotein(a) vykazuje rozmanitou délkovou variabilitu, která je geneticky determinována. Mezi velikostí izoformy apo(a) a plazmatickou koncentrací Lp(a) existuje negativní korelace [62,119,104]. Inter-individuální variabilitu v plazmatických koncentracích Lp(a) jsme pozorovali i v našem souboru. V souboru třiceti netěhotných kontrol byla hodnota Lp(a) > 500 mg/l překročena pětkrát, s mezními hodnotami 80 - 1297mg/l. Tisícové hodnoty se půl roku po porodu častěji vyskytovaly i ve skupině žen s metabolickým syndromem a s DM 1. typu.

## 7. Diskuze

V této disertační práci byly studovány změny plazmatických lipidů a lipoproteinů v průběhu těhotenství, půl roku a 2 roky po porodu u skupiny zdravých těhotných žen a u rizikových skupin těhotných (těhotných s GDM, těhotných s DM 1. typu a těhotných s metabolickým syndromem). Výsledky byly srovnávány se skupinou zdravých netěhotných žen odpovídajícího věku a BMI bez hormonální antikoncepce. Odběry za půl roku po porodu byly zvoleny proto, abychom se vyhnuli ovlivnění jednotlivých parametrů lipidového spektra operací [105]. Právě v rizikových skupinách žen s DM 1. typu a s metabolickým syndromem bylo císařským řezem ukončeno 70 a 90% těhotenství.

Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi průměrným věkem těhotných žen v jednotlivých skupinách ( $p = 0,201$ ). Z celého souboru padesáti šesti žen jich 7, tj. 12,5%, porodilo předčasně. Toto číslo je 1,5-krát vyšší než procento předčasných porodů v celé České republice (ČR 2011: 7,9% předčasných porodů). To mimo jiné odráží i skutečnost, že 19, tj. 34% pacientek, tvořily ženy z vysoce rizikových těhotenství (skupina žen s DM 1. typu a skupina žen s MS). Všechny narozené děti byly zdravé a nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v hmotnostech dětí v jednotlivých skupinách ( $p = 0,800$ ), i když bychom z důvodu velkého zastoupení těhotenství komplikovaných diabetem předpokládali opak. Tuto skutečnost lze vysvětlit na jedné straně časnějším ukončováním těhotenství ve skupinách těhotných s DM 1. typu a těhotných s metabolickým syndromem. Tato těhotenství jsou provázána dále stoupající inzulinorezistencí s nutností podávat velké substituční dávky inzulínu k udržení normoglykémie. Na druhé straně jsme se setkávali s dobrou spoluprací pacientek v rámci diabetologické poradny a s velkou snahou o dobrou kompenzaci diabetu jako prevence diabetické fetopatie (sledováno stanovením HbA<sub>1c</sub> dle IFCC u obou výše uvedených skupin těhotných žen).

Ve srovnání s netěhotnými zdravými kontrolami jsme ve shodě s literárními údaji [2,3,47,50,63,69,73] zaznamenali v pozdním těhotenství (32. - 34. týden) ve skupině zdravých těhotných žen, těhotných žen s GDM i ve skupině těhotných žen s DM 1. typu dvoj - až trojnásobný vzestup plazmatických triacylglycerolů (Tg). Hladina celkového cholesterolu (T-Ch) se u těchto tří skupin těhotných žen vůči netěhotným kontrolám zvýšila v průběhu těhotenství o cca 40% a hladina LDL-cholesterolu (LDL-Ch) o 40-60% (viz tabulka č. 5). Pro všechny tři parametry lipidového spektra (T-Ch, Tg, LDL-Ch) ve všech třech skupinách těhotných žen byl tento vzestup vůči netěhotným zdravým kontrolám statisticky významný (viz tabulky č. 1, 2, 3).

U skupiny těhotných žen s metabolickým syndromem (MS) se hladiny celkového cholesterolu (T-Ch) a LDL-cholesterolu (LDL-Ch) chovaly v průběhu těhotenství odlišně. Celkový cholesterol (T-Ch) i LDL-cholesterol (LDL-Ch) vykazoval v průběhu těhotenství nejmenší změny. Ve skupině žen s metabolickým syndromem došlo v průběhu těhotenství vůči netěhotným zdravým kontrolám k vzestupu celkového cholesterolu (T-Ch) o 2% a průměrná hladina LDL-cholesterolu (LDL-Ch) se nelišila v této skupině (ve 32. - 34. týdnu) od netěhotných kontrol.

Triacylglyceroly se ve skupině žen s metabolickým syndromem zvýšily vůči netěhotným zdravým kontrolám téměř 2,5 násobně, tj. o 144%. Tento vzestup byl, vůči výchozí hodnotě na počátku těhotenství, nejmenší právě ve skupině žen s metabolickým syndromem (54%). Druhý nejmenší vzestup Tg jsme zaznamenali ve skupině žen s GDM (65%). Obě tyto skupiny měly nejvyšší výchozí hodnoty triacylglycerolů (Tg). U žen s metabolickým syndromem to odráží příslušnost ke skupině (vysoké Tg jsou jedním z diagnostických kritérií MS) a u žen s GDM vede zvýšená IR již na počátku gravidity k využívání náhradních zdrojů energie, kterými jsou tuky.

Na změny HDL-cholesterolu (HDL-Ch) v průběhu fyziologického těhotenství neexistují jednoznačné názory. Někteří autoři neprokázali v průběhu těhotenství žádné změny v hladinách HDL-cholesterolu, jiní prokázali malý vzestup HDL-cholesterolu v prvním trimestru [47,73]. Vzestup dosáhl maxima ve druhém trimestru (vzestup o 25%) a poté následoval statisticky významný pokles v posledním trimestru [73]. My jsme v těhotenství prováděli pouze dva odběry, tj. na počátku gravidity a ve 3. trimestru a ve všech našich skupinách těhotných žen jsme zaznamenali vzestup HDL-Ch ve 3. trimestru. Statisticky významný rozdíl mezi průměrnou hladinou HDL-cholesterolu na počátku gravidity a v posledním trimestru jsme prokázali ve skupině zdravých těhotných žen (zvýšení HDL-Ch o 10%,  $p < 0,01$ ), ve skupině žen s GDM (zvýšení HDL-Ch o 18%,  $p < 0,01$ ) a ve skupině žen s DM 1. typu (zvýšení HDL-Ch o 17%,  $p < 0,01$ ). U skupiny těhotných s metabolickým syndromem byl prokázán nejnižší nárůst (statisticky nevýznamné,  $p = 0,206$ ). Námi naměřené průměrné hladiny HDL-cholesterolu ve třetím trimestru se ve skupině zdravých těhotných žen ( $1,91 \pm 0,43$  mmol/l) blížily více hodnotám, které uvádí Piechota pro druhý trimestr ( $1,80 \pm 0,46$  mmol/l) [73]. Rozdíly mohou být vysvětleny vyšší fyzickou aktivitou v naší skupině zdravých těhotných žen, popřípadě v polské studii vyšším zastoupením žen, které se ani v těhotenství nevzdaly kouření. Vliv mohlo mít i laboratorní stanovení, kdy naše laboratoř již využívá modernější metody přímého stanovení HDL-Ch, při níž jsou k blokadě non-HDL částic použity polyanionty a polymery (dextran sulfát v přítomnosti magnézia sulfátu).

Jak již bylo uvedeno v úvodu práce, vedle zdravých těhotných žen jsme se zabývali změnami krevních tuků u rizikových skupin pacientek, tj. u těhotných žen s GDM, s DM 1. typu a s metabolickým syndromem.

Diabetes mellitus sám o sobě znamená vždy vysoké riziko ischemické choroby srdeční, které je cca 2 - 4 krát vyšší než u nediabetické populace. Riziko ICHS se obecně zvyšuje mezi diabetiky více u žen než u mužů [39]. Tyto nálezy pak vedou k názoru, že DM eliminuje protektivní vliv ženského pohlaví na vznik ICHS [39].

Rovněž nejzávažnějším zdravotním důsledkem metabolického syndromu je urychlení rozvoje aterosklerózy a významné zvýšení kardiovaskulární morbidity i mortality. Dle studie MONICA z roku 2000 - 2001 [19] dosahovala incidence MS v populaci žen České republiky 24,4% (šetření provedeno v devíti vybraných okresech v náhodně vybraném vzorku osob ve věku 25 - 64 let). Pro potvrzení diagnózy MS je nutná přítomnost nejméně tří z pěti nezávislých rizikových faktorů, mezi které patří i glykémie na lačno  $\geq 5,6$  mmol/l. U geneticky predisponovaných osob se špatný životní styl (nadměrný energetický příjem a nedostatečná pohybová aktivita) podílí na vývoji patologie od poruchy glukózové tolerance (PGT), přes zvýšenou glykémii na lačno, až po výskyt DM 2. typu (pozn.: řada nemocných s PGT a DM 2. typu může mít lačné glykémie normální, přitom právě postprandiální hyperglykémie je rizikovým faktorem kardiovaskulární mortality) [72]. Předpokládá se, že výskyt MS bude stoupat v rozvinutých i rozvíjejících se zemích světa a na základě toho lze předpokládat nárůst DM 2. typu, který bude postihovat častěji i mladší ročníky.

Přesouvání těhotenství např. z důvodu budování kariéry do vyššího věku vede k tomu, že v mnoha zemích světa stoupají i těhotenství žen s DM 2. typu a dokonce překračují počty těhotenství žen s DM 1. typu [23]. Ženy s DM 2. typu se od žen s DM 1. typu liší v několika důležitých ohledech: jsou obvykle starší a obéznější a již tato skutečnost je spojena s vyšší perinatální mortalitou [23]. DM 2. typu nemusí být diagnostikován před graviditou, ale je poprvé zjištěn v těhotenství a zprvu označen jako GDM, což je kategorie, která zahrnuje ženy s nižšími stupni hyperglykémie [13,40,42]. U žen s GDM je 17 - 63% riziko, že se u nich v průběhu pěti až šestnácti let vyvine DM 2. typu [13]. Riziko ovlivňuje řada faktorů, z nichž nejvýznamnější je diagnóza GDM v první polovině těhotenství a nutnost podávání inzulínu k udržení normoglykémie [13]. Tyto faktory reprezentují pravděpodobně závažnost inzulinové rezistence (IR), která je známkou budoucího diabetu a jiných vaskulárních komplikací.

Během své praxe se gynekologové často jako první setkávají s ženami v reprodukčním věku postiženými metabolickým syndromem. Gynekologům je dobře znám význam a důsledky PCOS, ale méně již důsledky metabolického syndromu. PCOS a metabolický syndrom jsou sice dva rozdílné, přesto překrývající se syndromy. Společným jmenovatelem je inzulínová rezistence, která je charakteristická pro metabolický syndrom a vyskytuje se rovněž u velkého procenta obézních žen s PCOS [27].

Pro pacientky s metabolickým syndromem představuje těhotenství velkou zátěž, kdy dále vzrůstá již tak přítomná inzulínová rezistence (IR). Pět z našich devíti pacientek s metabolickým syndromem (MS) vstoupilo do těhotenství s diagnózou diabetu mellitu 2. typu na perorálním antidiabetiku (metformin, který ne zcela jasným způsobem snižuje IR). U dalších tří těhotných s MS byl diagnostikován GDM. Jedna pacientka s GDM vyžadovala ke kompenzaci diabetu inzulín (91 jednotek). U této ženy patologické o-GTT po porodu potvrdilo diagnózu diabetu mellitu 2. typu a bylo nasazeno perorální antidiabetikum (PAD). Zbylé dvě ženy se po porodu vrátily k dietě č. 3 a poslední pacientka byla po celou dobu těhotenství i po porodu bez diabetu. U tří z šesti pacientek s metabolickým syndromem, které v době těhotenství užívaly léky na snížení tlaku a byly vyšetřeny za dva roky po porodu, došlo od porodu ke zvýšení dávky antihypertenziva.

U pacientek s metabolickým syndromem jsme zaznamenali minimální a statisticky nevýznamné změny v hladinách T-Ch, LDL-Ch a HDL-Ch v průběhu těhotenství (viz tabulka č. 4). Pouze vzestup Tg byl u této skupiny těhotných žen v průběhu těhotenství statisticky významný ( $p < 0,01$ ) i když nejnižší ve srovnání s vzestupem Tg v ostatních skupinách těhotných žen.

Pro dyslipidémii u metabolického syndromu je typická hypertriacylglycerolémie, snížení HDL-cholesterolu, zvýšení postprandiální lipémie a zvýšení malých denzních LDL partikulí (LDL-III) [72]. Zvláště malé denzní LDL částice ( $< 25$  nm), které jsou snáze modifikovatelné (modifikace oxidací a glykací), jsou vysoce aterogenní, podporují endotelovou dysfunkci a formaci pěnových buněk. Ve fyziologickém těhotenství se změnami ve velikosti LDL částic zabýval Sattar a kol., který na malém souboru těhotných žen prokázal změny ve velikosti LDL částic ve prospěch malých denzních LDL-III [89]. Pravděpodobnost tvorby LDL-III byla o to větší, čím vyšší byla hladina triacylglyceridů (Tg) na počátku gravidity anebo k čím větší změně v hladině triacylglyceridů v průběhu těhotenství došlo [89,91]. Ke změně ve složení LDL lipoproteinů ve prospěch LDL-III ( $< 25$  nm) na úkor LDL-II (25 - 26 nm) nedocházelo postupně se stoupající hladinou triacylglycerolů, ale až když bylo dosaženo určitého prahu. Autoři uvádějí, že tohoto prahu bylo dosaženo u různých žen v různém gestačním stádiu a při rozdílných koncentracích triacylglycerolů. Vztah mezi hladinou triacylglycerolů a průměrem LDL částice je dobře zdokumentován i mimo těhotenství [22,37,66,91].

Ve své práci jsem se nezabývala změnami ve složení LDL částic ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem. Ve shodě se Sattarem lze ale předpokládat, že právě ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem, s nejvyššími výchozími hodnotami triacylglycerolů (diagnostické kritérium MS), bude docházet nejčastěji ke změně ve složení LDL lipoproteinů ve prospěch vysoce aterogenních, malých denzních LDL-III částic. Proto i při minimálních změnách v koncentraci LDL-cholesterolu (LDL-Ch) ve třetím trimestru těhotenství, kdy jeho hladiny dosahovaly ve skupině těhotných s metabolickým syndromem hodnoty 2,56 mmol/l lze očekávat, že LDL-Ch nebude odrážet skutečnou aterogenitu krevní plazmy. Vyšetřením apo B (informuje o počtu aterogenních částic) jsme v souladu s výše uvedeným prokázali nejvyšší průměrnou hladinu apo B ve skupině žen s metabolickým syndromem.

Velké studie posledních let prokázaly, že zvýšenou pohybovou aktivitou (zvýšení počtu inzulínových receptorů ve tkáních), redukcí hmotnosti a farmakoterapií (thiazolidindiony, metformin) lze u osob s metabolickým syndromem snížit inzulínovou rezistenci [7,3,28,80]. Změna životního stylu je zvláště důležitá do té doby, než dojde u osob s metabolickým syndromem k vývoji poruchy glukózové tolerance. Za této situace je přechod v diabetes

rychlý a možnosti úspěšné intervence jsou omezeny [87]. Thiazolidindiony jsou řazeny mezi perorální antidiabetika, která jsou zatím indikována v monoterapii nebo v kombinované léčbě u nemocných s diabetem mellitem [3]. Jejich podání vede ke snížení inzulínové rezistence, jež vede k poklesu nároků na sekreci inzulínu  $\beta$  buňkami pankreatu, a tím k jejich ochraně. Thiazolidindiony zvyšují produkci glukózových transportérů a jejich translokace do buněčné membrány kosterního svalů a adipocytů zlepšuje odsun glukózy [3].

Rovněž výběr vhodného antihypertenziva s příznivým účinkem na inzulínovou rezistenci (ACE inhibitory a blokátory kalciového kanálu) je u pacientek s metabolickým syndromem zásadní, i když plně v rukou internisty, stejně jako hypolipidemika u diagnostikovaných poruch lipidového metabolismu. Jak dokládá naše skupina pacientek s metabolickým syndromem, jedná se o mladé ženy, které se cítí relativně dobře a které samy sebe nepočítají mezi nemocné. Pochopení problematiky ze strany pacientky, úprava životosprávy, boj proti obezitě, zanechání kouření, to jsou opatření, která jsou klíčová z hlediska kardiovaskulární prevence a prevence diabetu mellitu 2. typu, a která musí farmakoterapii předcházet [80].

Hyperlipidémie, která je typická pro druhou polovinu těhotenství, může být čistě fyziologickou odpovědí ženského organismu na těhotenství. Fyziologická hyperlipidémie v těhotenství má zřejmě význam z několika důvodů.

Za prvé: vzestup triacylglycerolů (Tg) může zvýšit transplacentární přenos a tím i dostupnost esenciálních a neesenciálních volných mastných kyselin (VMK) k plodu v době jeho rychlého hmotnostního přírůstku [50].

Za druhé: rovněž zvýšení plazmatických hladin T-Ch slouží jako stavební kámen pro plod i pro placentu, kde je cholesterol prekursorem pro syntézu steroidních hormonů [50].

Za třetí: každé těhotenství je provázeno lehkým stupněm inzulínové rezistence a zvýšení plazmatických hladin Tg může být barometrem metabolické adaptace organismu ženy na vyvíjející se těhotenství [50].

Za čtvrté: hyperlipidémie v těhotenství může sama o sobě fungovat jako rizikový faktor vývoje aterosklerotických změn [50]. Dyslipidémie je jedním z nejzávažnějších faktorů rozvoje kardiovaskulárního onemocnění (KVO), především ICHS. Zvýšená koncentrace LDL-Ch, T-Ch, Tg a snížená koncentrace HDL-Ch jsou nezávislými rizikovými faktory pro rozvoj ICHS [105]. Neexistují jednotné názory na to, zda hyperlipidémie v těhotenství má nebo nemá patologický význam. Existují práce, které prokazují spojení mezi paritou a kardiovaskulárním onemocněním v pozdějším životě [12,24,35]. Tyto literární zdroje shodně uvádějí pomalý pokles celkového cholesterolu (T-Ch) a LDL-cholesterolu (LDL-Ch), které zůstávají zvýšeny i po 20. týdnu po porodu [69].

Jako rizikový z hlediska možného KVO onemocnění je považován pokles i HDL-Ch po porodu. Výsledky studie CARDIA ukazují, že těhotenství, zvláště pak porod prvního dítěte, má negativní vliv na hladiny HDL-cholesterolu [35,59]. V naší práci došlo ve skupině těhotných s metabolickým syndromem za 2 roky po porodu k poklesu průměrné hodnoty HDL-Ch vůči průměrné výchozí hodnotě na počátku gravidity o 22%, u skupiny těhotných žen s GDM o 7%, u skupiny zdravých těhotných žen o 8%. Pouze ve skupině těhotných žen s DM 1. typu byla hodnota HDL-cholesterolu za 2 roky po porodu o 5% vyšší než výchozí hodnota na počátku těhotenství, tj. ve 12. týdnu. Za půl roku a 2 roky po porodu byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi průměrnou hodnotou HDL-Ch netěhotných zdravých kontrol a hodnotou HDL-Ch žen s metabolickým syndromem, statistická významnost dosahovala hodnoty  $p < 0,01$  a  $p < 0,001$ . Statisticky významný rozdíl v hladině HDL-cholesterolu mezi skupinou zdravých netěhotných kontrol a skupinou žen s metabolickým syndromem 2 roky po porodu může znamenat další zvýšení kardiovaskulárního rizika u této skupiny žen.

Apolipoprotein B je ze všech běžně stanovovaných lipidových parametrů nejpřesnějším ukazatelem rizika KVO, protože nás informuje o počtu aterogenních částic [105]. Všechny hlavní aterogenní lipoproteinové částice obsahují jednu molekulu apo B-100, ale různé

množství cholesterolu. Nejvyšší průměrná hladina apo B se vyskytovala, v soulase s naším očekáváním, v nejrizikovější skupině žen s metabolickým syndromem. To, že nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v hladině apo B mezi jednotlivými skupinami ( $p = 0,584$ ) a že se tyto průměrné hodnoty neblížily klinicky významným hodnotám ( $> 1,2$  g/l) si vysvětlujeme nízkým průměrným věkem našich žen.

Poměr apo B/apo A-I nejlépe ze všech lipidových parametrů komplexně odráží poměr počtu i kvalitu aterogenních a antiaterogenních částic v organismu [105]. Při porovnávání poměru apo B/apo A-I mezi jednotlivými skupinami jsme prokázali statisticky významný rozdíl na hladině významnosti  $p = 0,013$ . Při mnohonásobném porovnávání s použitím Bonferroniho korekce byl tento rozdíl statisticky významný pouze mezi skupinou žen s metabolickým syndromem a skupinou netěhotných kontrol a jen potvrzuje rizikovitost skupiny žen s metabolickým syndromem. Hodnoty tohoto poměru, odpovídající zhruba 25., 50. a 75. percentilu, slouží jako cílové hodnoty pro osoby ve vysokém, středním a nízkém riziku a jsou pro ženy definovány hodnotami: 0,5 - 0,6 - 0,8. Poměr apo B/apo A-I v nejrizikovější skupině s metabolickým syndromem odpovídal hodnotě 0,5, tj. 25. percentilu. I v nejrizikovější skupině žen s metabolickým syndromem svědčí nízké hodnoty apo B i nízké hodnoty poměru apo B/apo A-I o malé výtěžnosti tohoto stanovení v této věkové skupině.

Lipoprotein(a) se od svého objevení v 70. letech 20. století dostává do popředí zájmu jako jeden z možných nových rizikových faktorů, který urychluje projevy aterosklerózy. Za rizikové hodnoty jsou považovány hladiny přes 300 mg/l [119,94]. U pacientů s hladinou lipoproteinu(a)  $> 500$  mg/l a současně zvýšenou hladinou LDL-Ch je riziko časně ICHS oproti zdravé populaci zvýšeno šestkrát [104]. Hladina Lp(a) je z více než 95% dána geneticky, je poměrně stabilní po celou dobu života a téměř neovlivnitelná dietou. Z důvodu malého počtu pacientů jsme v naší práci porovnávali pouze hladiny Lp(a) mezi jednotlivými skupinami půl roku po porodu. V soulase s literárními údaji [62] prokazujeme značnou inter-individuální variabilitu v plazmatických koncentracích Lp(a) i v našich vyšetřovaných skupinách žen. V souboru třiceti netěhotných kontrol se hladina Lp(a) pohybovala v rozmezí hodnot 80 - 1 297 mg/l. Hodnota Lp(a)  $> 500$  mg/l byla překročena pětkrát. Tisícové hodnoty se půl roku po porodu častěji vyskytovaly i ve skupině žen s DM 1. typu a s metabolickým syndromem. Při porovnávání mediánu Lp(a) v jednotlivých skupinách půl roku po porodu byly nejvyšší hodnoty naměřeny ve dvou, z hlediska kardiovaskulární morbidity nejrizikovějších skupinách žen, tj. skupině žen s DM 1. typu a skupině žen s metabolickým syndromem. Statisticky významný rozdíl v Lp(a) mezi jednotlivými skupinami ale prokázán nebyl ( $p = 0,062$ ). Tento výsledek si vysvětlujeme malým počtem žen v rizikových skupinách.

Ze skupiny padesáti šesti těhotných žen jsme u dvou (3,6%) z nich prokázali suprafyziologický vzestup celkového cholesterolu (T-Ch) a triacylglycerolů (Tg) ve 3. trimestru (suprafyziologický vzestup je definován jako vzestup, který je rovný nebo vyšší než 95. percentil referenčních hodnot uváděných polskými autory). U pacientky P.K., ze skupiny zdravých těhotných žen, se jednalo o vzestup celkového cholesterolu (T-Ch). U pacientky B.H., ze skupiny těhotných s DM 1. typu, se jednalo o vzestup triacylglycerolů (Tg).

Se suprafyziologickým vzestupem T-Ch a Tg jsme se v těhotenství setkali pouze u malého procenta žen (3,6%). U pacientky P.K., ze skupiny zdravých těhotných žen, byl hypercholesterolémií postížen otec a tuto poruchu bylo možné předpokládat i u naší pacientky. U pacientky B.H., ze skupiny žen s DM 1. typu, se jednalo o 17 let trvající diabetes na CSII komplikovaný prostou diabetickou retinopatií. Žena otěhotněla spontánně a plánovaně. I když hodnota glykovaného hemoglobinu dosahovala ve 3. trimestru hodnoty 33 mmol/mol, tj. byla nižší než doporučené rozmezí pro dobře kontrolovaný diabetes mellitus (43 - 53 mmol/mol, IFCC), jednalo se o labilní diabetes. Dalšími vyšetřeními mimo graviditu bude třeba zvýšení hladiny triacylglycerolů potvrdit nebo vyloučit. Dyslipidémie se u DM 1. typu v důsledku nedostatku inzulínu vyvíjí velmi rychle a jedná se o zvýšení hladiny



Tg při nedostatečně potlačené lipolýze v tukové tkáni. Riziko ICHS je u diabetiků dvakrát až čtyřikrát vyšší než u nediabetické populace a proto je třeba případné dyslipidémie včas léčit.

Tato práce vedla k odhalení malého počtu pacientek se suprafyziologickým vzestupem některé složky lipidového spektra. Proto se nedomnívám, že budeme v budoucnu těhotným ženám ve 3. trimestru hladiny krevních tuků pravidelně odebírat. Pokud však při vyšetření ve 3. trimestru v těhotenství náhodně odhalíme hodnoty T-Ch rovné nebo vyšší hodnotě 9,83 mmol/l a hodnoty Tg rovné nebo vyšší hodnotě 4,68 mmol/l, je třeba uvažovat o závažné hyperlipidémii a doporučit pacientce odběr krevních tuků za standardních podmínek mimo graviditu. Na těhotenství je jistě nutno pohlížet jako na zátěžovou situaci, při které se mohou poprvé projevit genetické predispozice daného jedince. U žen se zatíženou RA (předčasná manifestace aterosklerózy u příbuzných I. st., porucha metabolismu tuků u příbuzných I. st.) ale bez zjevné hyperlipidémie mimo těhotenství, by mohlo být vyšetřování lipidů a lipoproteinů ve třetím trimestru těhotenství sensitivním testem, který pomůže vytipovat ženy se zvýšeným rizikem kardiovaskulárního onemocnění (KVO).

## 8. Závěry

1) Ve skupině zdravých těhotných žen, těhotných žen s GDM a těhotných žen s DM 1. typu jsme ve třetím trimestru těhotenství prokázali dvojnásobný až trojnásobný vzestup triacylglycerolů (Tg), vzestup celkového cholesterolu (Tg) o 40% a vzestup LDL-cholesterolu (LDL-Ch) o 40 - 60% vůči netěhotným zdravým kontrolám (statisticky významné, viz tabulky č. 1, 2, 3).

2) Ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem jsme ve třetím trimestru těhotenství prokázali 2,5 - násobný vzestup triacylglycerolů (Tg) vůči netěhotným zdravým kontrolám (statisticky významné  $p < 0,001$ , viz tabulka č. 4). Hladina celkového cholesterolu (T-Ch) a LDL-cholesterolu (LDL-Ch) zůstala ve třetím trimestru vůči netěhotným zdravým kontrolám beze změny (viz tabulka č. 4).

3) Ve skupině těhotných žen s metabolickým syndromem jsme prokázali půl roku a dva roky po porodu statisticky významný pokles HDL-cholesterolu ve srovnání s netěhotnými zdravými kontrolami ( $p < 0,01$  a  $p < 0,001$ ).

4) Při porovnávání hladiny apo B mezi jednotlivými skupinami těhotných žen půl roku po porodu a netěhotnými kontrolami nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ( $p = 0,584$ ). I v nejrizikovější skupině žen s metabolickým syndromem svědčí nízké hodnoty apo B i nízké hodnoty poměru apo B/apo A-I o malé výtěžnosti tohoto stanovení v této věkové skupině.

5) PCOS a metabolický syndrom jsou sice dvě odlišná, přesto se překrývající onemocnění, jejichž společným jmenovatelem je inzulínová rezistence (IR). Těhotenství žen s metabolickým syndromem představuje pro pacientku velkou zátěž, po porodu je obvykle nutné zvýšit dávku antihypertenziva a pokud již do těhotenství nevstupují s DM 2. typu, je GDM po porodu často překlasifikován na DM 2. typu. Gynekolog by jako první mohl navrhnout vyšetření směřující ke správné diagnóze a léčbě.

6) Pro malou výtěžnost (3,6%) nelze vyšetřování lipidů a lipoproteinů doporučit jako standardní vyšetření těhotných ve 3. trimestru těhotenství. Těhotenství jako „zátěžovou situaci“ by bylo vhodné využít u žen se zatíženou RA (předčasná manifestace aterosklerózy u příbuzných I. st., porucha metabolismu tuků u příbuzných I. st.), ale bez zjevné hyperlipidémie mimo těhotenství.

## 9. Použitá literatura

1. ADAMS, J.; POLSON, D., W., FRANKS, S.: *Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism*. Br. Med.J. 1986; 293:355-359.
2. ALVAREZ, J., J.; MONTELONGO, A.; IGLESIAS., A. et al.: *Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women*. J. Lipid.Res. 1996; 37(2):299-308.
3. ANDĚL, M. a kol.: *Diabetes mellitus a další poruchy metabolismu*. 1. vyd. Praha: Galén, 2001. ISBN 80-7262-047-9.
4. ASCARELLI, M., H.; GRIDER, A., R.; HSU, H., W.: *Acute myocardial infarction during pregnancy managed with immediate percutaneous transluminal coronary angioplasty*. Obstet. Gynecol. 1996; 88(4):655-657.
5. AUSTIN, M., A.; BRESLOW, J., L.; HENNEKENS, Ch. et al.: *Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction*. JAMA. 1988; 260(13):1917-1921.
6. AUSTIN, M., A.; EDWARDS, K., L.: *Small, dense low density lipoproteins, the insulin resistance syndrome and noninsulin-dependent diabetes*. Curr. Opin. Lipidol. 1996; 7(3):167-171.
7. AVENELL, A.; BROOM, J.; BROWN, T., J. et al.: *Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement*. Health Technol. Assess. 2004; 8(21):1-182.
8. AZZIZ, R.: *Diagnosis of polycystic ovarian syndrome:the Rotterdam criteria are premature*. J.Clin.Endocrinol. Med. 2006; 91(3):781-785.
9. BARKER, D., J., P.: *Fetal programming of coronary heart disease*. Trends Endokrinol. Metabl. 2002; 13(9):364-368.
10. BARRON, W., M.; LINDHEIMER, M., D.; DAVISON, J., M.: *Medical disorders during pregnancy*. 3 rd. edition. St. Louis: Mosby, Inc., 2000.0-323-00772-4.
11. BEARD, M., C.; FUSTER, V.; ANNEGERS, J., F.: *Reproductive history in women with coronary heart disease*. Am. J. Epidemiol. 1984; 120:108-114.
12. BERAL, V.: *Long term effects of childbearing on health*. J. Epidemiol. Comm. Health. 1985; 39:343-346.
13. BEN-HAROUSH, A.; YOGEV, Y.; HOD, M.: *Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes*. Diab. Medicine 2003; 21:103-113.
14. BLÁHA, V.; ČEŠKA, R.; HERBER, O.: *Dyslipidémie. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha, Společnost všeobecného lékařství 2009. Dostupné z: <<http://www.svl.cz>>. ISBN 978-80-86998-34-3.
15. BURKE, J., P.; HAFFNER, S., M.; GASKILL, S.P. et al.: *Reversion from type 2 diabetes to nondiabetic status*. Diabetes Care. 1998; 21(8):1266-1270.
16. CATOV, J., M.; WU, C., S.; OLSEN, J. et al.: *Early or recurrent preterm birth and maternal cardiovascular disease risk*. Ann.Epidemiol. 2010; 20(8):604-609.
17. CIBULA, D.; CÍFKOVÁ, R.; FANTA, M. et al.: *Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of polycystic ovary syndrome*. Human Rep. 2000; 15(4):785-789.
18. CIBULA, D.; HENZL, M., R.; ŽIVNÝ, J. a kol.: *Základy gynekologické endokrinologie*. 1. vyd. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-247-0236-3.
19. CÍFKOVÁ, R.; ŠKODOVÁ, Z.; LÁNSKÁ, V. a kol.: *Longitudinální trendy celkového a HDL-cholesterolu u reprezentativního vzorku populace České republiky*. Vnitř.Lék. 2000; 46(9):501-505.
20. CONWAY, G., S.; AGRAWAL, R., BETTERIDGE, D., J. et al.: *Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome*. Clin.Endocrinol. 1992; 37(2):119-125.
21. COWAN, N., C.; DE BELDER, M., A.; ROTHMAN, M., T.: *Coronary angioplasty in pregnancy*. Br. Heart. J. 1988; 59:588-592.

22. CORESH, J.; KWITEROVICH, P., O.; SMITH, H.,H. et al.: *Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women.* J.Lipid. Res.1993; 34(10):1687-1697.
23. CUNDY, T.; GAMBLE, G.; TOWNENDT, K. et al.: *Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus.* Diab. Medicine 2000; 17:33-39.
24. DESLYPERE, J., P.; VAN TRAPPEN, Y.; THIERY, M.: *Influence of parity on plasma lipid levels.* Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1990; 35:1-6.
25. DIAMANTI - KANDARAKIS, E.; SPINA, G.; KOULI, C. et al.: *Increased endothelin -1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(10):4666-4673.
26. DONÁT, J.; KOHOUTEK, M.; DONÁTOVÁ, N. a kol.: *Hormonální profil syndromu polycystických ovaríí.* Čes. Gynek. 1989; 54:684-688.
27. DUNAIF, A.: *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis.* Endocr. Rev. 1997; 18(6):774-800.
28. DUNAIF, A.; SCOTT, D.; FINEGOOD, D. et al.: *The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81(9):3299-3306.
29. EDWARDS, K., L.; AUSTIN, M., A.; NEWMAN, B. et al.: *Multivariate analysis of the insulin resistance syndrome in women.* Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 1994; 14:1940-1945.
30. EHRMANN, D., A.; BARNES, R., B.; ROSENFELD, R., L.: *Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome.* Diabet. Care. 1999; 22:141-146.
31. ENQUOBAHRIE, D., A.; WILLIAMS, M., A.; BUTLER, C., L. et al.: *Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia.* Am. J. Hypertension 2004; 17:574-581.
32. FERIN, M.; JEWELWICZ, R.; WARREN, M.: *Menstruační cyklus.* 1.vyd. Praha: Grada, 1997. ISBN 80-7169-350-2.
33. GARRY, D.; LEIKIN, E.; FLEISHER, G., A. et al.: *Acute myocardial infarction in pregnancy with subsequent medical and surgical management.* Obstet. Gynecol. 1996; 87:802-804.
34. GODFREY, K., M.; BARKER, D., J.: *Fetal nutrition and adult disease.* Am. J.Clin. Nutr. 2000; 71:1344S-1352S.
35. GUNDERSON, E., R.; LEWIS, C., E.; MURTAUGH, M., A. et al.: *Long-term plasma lipid changes associated with a first birth. The coronary artery risk developments in young adults study.* Am. J. Epidemiol. 2004; 159(11):1028-1039.
36. GRIFFIN, B., A.; CASLAKE, M., J.; YIP, B. et al.: *Rapid isolation of low density lipoprotein (LDL) subfractions from plasma by density gradient ultracentrifugation.* Atherosclerosis. 1990; 83(1):59-67.
37. GRIFFIN, B., A.; FREEMAN, D., J.; TAIT, G., W. et al.: *Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfraction: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk.* Atherosclerosis. 1994; 106(2):241-253.
38. HAFFNER, S., M.: *Do interventions to reduce coronary heart disease reduce the incidence of type 2 diabetes? A possible role for inflammatory factors.* Circulation. 2001; 103(3):346-347.
39. HAFFNER, S. M.; LEHTO, S.; RÖNNEMAA, T. et al.: *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction.* N. Engl. J.Med. 1998; 339(4):229-234.
40. HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP.: *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. Associations with neonatal anthropometrics.* Diabetes. 2009; 58:453-459.
41. HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP.: *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: preeclampsia.* Am. J. Obstet. Gynecol. 2010; 202:255-257.

42. HAPO STUDY COOPERATIVE RESEARCH GROUP.: *Special communication. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study*. Inter. J. Gynecol. Obstet. 2002; 78:69-77.
43. HOLLINGSWORTH, D., R.; GRUNDY, S., M.: *Pregnancy-associated hypertriglyceridemia in normal and diabetic women. Differences in insulin-dependent, non-insulin-dependent, and gestational diabetes*. Diabetes. 1982; 31:1092-1097.
44. HOLT, R., I., G.: *The hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes trial: answers but still more questions about the management of gestational diabetes*. Diabet. Med. 2008; 25(9):1013-1014.
45. HOLTE, J., GENNARELLI, G., BERNE, C. et al.: *Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of pre-hypertensive state?* Hum. Reprod. 1996; 11(1):23-28.
46. IGLESIAS, A.; MONTELONGO, A.; HERRERA, E. et al.: *Changes in cholesteryl ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum*. Clin. Biochem. 1994; 27(1):63-68.
47. JIMENEZ, D., M.; POCOVI, M.; CAJAL, J., R. et al.: *Longitudinal study of plasma lipids and lipoprotein cholesterol in normal pregnancy and puerperium*. Gynecol. Obstet. Invest. 1988; 25:158-164.
48. KAREN, I.; SOUČEK, M.; BLÁHA, V. a kol.: *Metabolický syndrom-diagnostika a léčba. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře*. Praha, Společnost všeobecného lékařství 2010. Dostupné z: <<http://www.svl.cz>>. ISBN 978-80-86998-38-1.
49. KENGNE, A., P.; TURNBULL, F.; MAC MAHON, S.: *The Framingham study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock*. Prog. Cardiovascular. Dis. 2010; 53(1):45-51.
50. KNOPP, R., H.; BERGELIN, R., O.; WAHL, P., W. et al.: *Population-based lipoprotein lipid references values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone usage*. Am.J. Obstet.Gynecol. 1982; 143:626-437.
51. KNOWLER, W., C.; NARAYAN, K., M.; HANSON R., L. et al.: *Preventing non-insulin-dependent diabetes*. Diabetes.1995; 44(5):483-488.
52. KORHONEN, S.; HIPPELÄINEN, M.; NISKANEN, L. et al.: *Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study*. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; 184:289-96.
53. KRAUSS, R., M.: *Dense low density lipoproteins and coronary artery disease*. Am. J. Cardiol. 1995; 75(6):53B-57B.
54. KUKAČKA, J.; ZIKMUNDOVÁ, K.; KOTAŠKA, K. a kol.: *PAPP-A a matrixové metaloproteinázy 3 a 9 u pacientů se smíšenou dyslipoproteinémií*. Klin. Biochem. Metab. 2007; 15(36):85-88.
55. LANDON, M., B.; SPONG, C., Y.; THOM, E. et al.: *A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes*. N.Engl. J. Med. 2009; 361(14):1339-1348.
56. LEBL, J.; PRŮHOVÁ, Š.: *Monogenní diabetes mellitus: od genetiky k léčbě*. Praha: Maxdorf, 2009. ISBN 978-80-7345-193-6.
57. LEGRO, R., S.; KUNSELMAN, A., R.; DODSON, W., C. et al.: *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women*. J. Clin.Endocrinol. Metab. 1999; 84:165-169.
58. LEIEUX, S.; LEWIS, G., F.; BEN-CHETRIT, A. et al.: *Correction of hyperandrogenemia by laparoscopic ovary cauterization in women with polycystic ovarian syndrome is not accompanied by improved insulin sensitivity or lipid-lipoprotein levels*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84:4278-4282.
59. LEWIS, C., E.; FUNKHOUSER, E.; RACZYNSKI, J., M. et al.: *Adverse effect of pregnancy on high density lipoprotein (HDL) cholesterol in young adult women*. Am. J. Epidemiol. 1996; 144(3):247-254.

60. LU, J.; ZHAO, Y.; QIAO, J. et al.: *A follow-up study of women with a history of severe preeclampsia: relationship between metabolic syndrome and preeclampsia*. Chin. Med. J. 2011; 124(5):775-779.
61. MALIK, S.; BUDOFF, M., J.; KATZ, R. et al.: *Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis*. Diabetes Care. 2011; 34(10):2285-2290.
62. MANTEN, G., T., R.; VOORBIJ, H., A., M.; HAMEETEMAN, T., M. et al.: *Lipoprotein(a) in pregnancy: a critical review of the literature*. Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2005; 122:13-21.
63. MAZURKIEWICZ, J., C.; WATTS, G., F.; WARBURTON, F., G. et al.: *Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins in pregnant non-diabetic patients*. J. Clin. Pathol. 1994; 47:728-731.
64. McFARLANE, S., I.; BANERJI, M.; SOWERS, J., R.: *Insulin resistance and cardiovascular disease*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(2):713-718.
65. McNAMARA, J., R.; CAMPOS, H.; ORDOVAS, J., M. et al.: *Effect of gender, age, and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution. Results from the Framingham offspring study*. Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 1987; 7:483-490.
66. McNAMARA, J., R.; JENNER, J., L.; LI, Z. et al.: *Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration*. Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 1992; 12(11):1284-1290.
67. McNAMARA, J., R.; SMALL, D., M.; LI, Z. et al.: *Differences in LDL subspecies involve alterations in lipid composition and conformational changes in apolipoprotein B*. J. Lipid.Res. 1996; 37:1924-1935.
68. MEIGS, J., B.; D'AGOSTINO, R., B., Sr.; WILSON, P., W. et al.: *Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome*. The Framingham offspring study. 1997; 46(10):1594-1600.
69. MONTES, A.; WALDEN, C., E.; KNOPP, R.H. et al.: *Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of "prelipemia"*. Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 1984; 4:407-417.
70. MURRAY, R., K.; GRANNER, D., K.; MAYES, P., A. et al.: *Harperova biochemie*. 4.vyd. Praha: H&H, 2002. ISBN-10: 80-7319-013-3.
71. PARADISI, G.; STEINBERG, H., O.; HEMPFLING, A. et al.: *Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction*. Circulation. 2001; 103(10):1410-1415.
72. PELIKÁNOVÁ, T.: *Inzulínová rezistence a metabolický syndrom*. Interní medicína pro praxi. 2003; 10:491-495.
73. PIECHOTA, W.; STASZEWSKI, A.: *Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy*. Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1992; 45:27-35.
74. PIRWANY, I., R.; FLEMING, R.; GREER, I., A. et al.: *Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters*. Clin. Endocrinol. 2001; 54:447-453.
75. RACEK, J.: *Oxidované LDL a ateroskleróza*. Labor aktuell [online]. 2010, 3:12-15. [cit.17.1.2012]. Dostupné z <<http://www.roche-diagnostics.cz/download/la/0310/OxidovaneLDL.pdf>>. ISSN: 1214-7672.
76. RADER, D., J.; CAIN, W.; ZECH, L., A. et al.: *Variation in lipoprotein(a) concentrations among individuals with the same apolipoprotein(a) isoform is determined by the rate of lipoprotein(a) production*. J. Clin. Invest. 1993; 91:443-447.
77. RAJKHOWA, M.; NEARY, R., H.; KRUMPATLA, P. et al.: *Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82(10):3389-3394.
78. REAVEN, G., M.: *Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes. 1988; 37(12):1595-1607.
79. REAVEN, G., M.; LITHELL, H.; LANDSBERG, L.: *Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and sympathetic adrenal system*. N. Engl. J. Med. 1996; 334:374-381.

80. ROSOLOVÁ, H.: *Současné farmakoterapeutické možnosti metabolického syndromu inzulinové rezistence*. Remedica. 2004; 14:307-313.
81. RYMER, J.; CONSTABLE, S.; LUMB, P. et al.: *Serum lipoprotein(a) and apolipoproteins during pregnancy and postpartum in normal women*. J. Obst. Gynaecol. 2002; 22:256-259.
82. SACK, F., M.; WALSH, B., W.: *Sex hormones and lipoprotein metabolism*. Curr. Opin. Lipidol. 1994; 5:236-240.
83. SALONEN, J., T.; NYSSÖNEN, K.; KORPELA, H. et al.: *High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men*. Circulation. 1992; 86:803-811.
84. SATTAR, N.: *The metabolic syndrome: setting the scene*. The cons. Diabetes Vasc. Dis.Res. 2007; 4:S4-S6.
85. SATTAR, N.; CLARK, P.; GREER, I., A. et al.: *Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia*. Atheroscler. 2000; 148:407-411.
86. SATTAR, N.; GAW, A.; PACKARD, C., J. et al.: *The potential pathogenic roles of the aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-eclampsia*. Br. J.Obstet. Gynaecol. 1996; 103(7):614-620.
87. SATTAR, N.; GAW, A.; SCHERBAKOVA, O. et al.: *Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in West of Scotland Coronary Prevention Study*. Circulation. 2003; 108:414-419.
88. SATTAR, N.; GREER, I., A.: *Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening?* BMJ. 2002; 325:157-160.
89. SATTAR, N.; GREER, I., A.; LOUDEN, J. et al.: *Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82(8):2483-2491.
90. SHAHABI, S.; SMITH, N., A.; CHANANA, CH. et al.: *Pregnancy-associated myocardial infarction: a report of two cases and review of the literature*. Upsala J. Med. Sci. 2008; 113(3):325-330.
91. SILLIMAN, K.; SHORE, V.; FORTE, T., M.: *Hypertriglyceridaemia during late pregnancy is associated with the formation of small dense low-density lipoproteins and the presence of large buoyant high-density lipoproteins*. Metabolism. 1994; 43(8):1035-1041.
92. SMITH, G., C., S.; PELL, J., P.; WALSH, D.: *Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study od 129 290 births*. Lancet. 2001; 357:2002-2006.
93. *Společné doporučení českých odborných společností. Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku*. Cor Vasa. 2005; 47(9):3-14.
94. STEIN, J., H.; ROSENSON, R., S.: *Lipoprotein Lp (a) excess and coronary heart disease*. Arch. Intern. Med. 1997; 157:1170-1176.
95. STEINBERG, D.; PARTHASARATHY, S.; CAREW, T., E. et al.: *Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity*. N. Engl.J. Med. 1989; 320(14):915-924.
96. SUN, Q.; MA, J.; RIFAI, N. et al.: *Excessive body iron stores are not associated with risk of coronary heart disease in women*. J. Nutr. 2008; 138:2436-2441.
97. SVAČINA, Š.; OWEN, K. ; BRETŠNAJDEROVÁ, A.: *Syndrom inzulinové rezistence*. 1.vyd. Praha: Triton, 2003. ISBN 80-7254-353-9.
98. SYROVÁTKA, P.; KRAML, P.: *Infekce a ateroskleróza*. Vnitř. Léč. 2007; 53(3):286-291.
99. TALBOTT, E.; CLERICI, A.; BERGA, S., L. et al.: *Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study*. J. Clin. Epidemiol. 1998; 51:415-422.
100. TALBOTT, E.; GUZICK, D.; CLERICI, A. et al.: *Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome*. Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 1995; 15:821-826.
101. TAYLOR, A., E.: *Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications*. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 179 S:94-100.

102. THOMPSON, A., J.; TELFER, J., F.; YOUNG, A. et al.: *Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process*. Hum. Reprod. 1999; 14(1):229-236.
103. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. Circulation. 2002; 106(25):3143-3421.
104. UTERMANN, G.: *The mysteries of lipoprotein(a)*. Science. 1989; 246:904-910.
105. VAVERKOVÁ, H.; SOŠKA, V.; ROSLOVÁ, H. et al.: *Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií v dospělosti, vypracované výběrem České společnosti pro aterosklerózu*. Cor Vasa. 2007; 49(3):K73- K86.
106. VINATIER, D.; VIRELIZIER, S.; DEPRET-MOSSER, S. et al.: *Pregnancy after myocardial infarction*. Europ. J. Obstet. Gynecol. Repro. Biol. 1994; 56:89-93.
107. von VERSEN-HOEYNCK, F., M.; HUBEL, C., A.; GALLAHER, M., J. et al.: *Plasma levels of inflammatory markers neopterin, sialic acid and C-reactive protein in pregnancy and preeclampsia*. Am. J. Hypertens. 2009; 22(6):687-692.
108. VRÁBLÍK, M.; JANOTOVÁ, M.; MOTYKOVÁ, E. et al.: *Endoteliální dysfunkce - první stadium aterosklerózy*. Med. praxi. 2011; 8(3):119-121.
109. VRÁBLÍKOVÁ, J.: *Syndrom polycystických ovarií*. Interní medicína pro praxi. 2003; 11:554-557.
110. VRÁBLÍKOVÁ, J.; CÍFKOVÁ, R.; JIRKOVSKÁ, A. et al.: *Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome*. Hum. Reprod. 2003; 18(5):980-984.
111. VRÁBLÍKOVÁ, J.; STÁRKA, L.; VONDRA, K.: *Syndrom polycystických ovarií a inzulinová rezistence*. Diabet. Metabol. Endokrin. Výž. 1998; 1:128-132.
112. WALSH, B., W.; SACKS, F., M.: *Effects of low dose oral contraceptives on very low density and low density lipoprotein metabolism*. J.Clin.Invest.1993; 91(5):2126-2132.
113. WANG, J.; MIMURO, S.; LAHOUD, R. et al.: *Elevated levels of lipoprotein(a) in women with preeclampsia*. Am. J. Obstet. Gynecol. 1998; 178:146-149.
114. WATTS, G., F.; MORTON, K.; JACKSON, P. et al.: *Management of patients with severe hypertriglyceridaemia during pregnancy: report of two cases with familial lipoprotein lipase deficiency*. Br. J. Obstet. Gynecol. 1992; 99:163-166.
115. WILD, S.; PIERPOINT, T.; McKEIGUE, P. et al.: *Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow up: a retrospective cohort study*. Clin. Endocrinol. 2000; 52:595-600.
116. XITA, N.; TSATSOULIS, A.: *Fetal origins of the metabolic syndrome*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010; 1205:148-155.
117. ZERNECKE, A.; BERNHAGEN, J.; WEBER, CH.: *Macrophage migration inhibitory factor in cardiovascular disease*. Circulation. 2008; 117:1594-1602.
118. ZIMA, T.: *Laboratorní diagnostika*. 2. vyd. Praha: Karolinum, 2007. ISBN 978-80-246-1423-6.
119. ZLATOHLÁVEK, L.; ZÍDKOVÁ, K.; VRÁBLÍK, M.: *Lipoprotein(a)*. Vnitř. Lék. 2007; 53(4):434-440.
120. ŽIVNÝ, J.: *Patofyziologie, diagnostika a léčba syndromu polycystických ovarií*. Moder. Gynek. Porod. 1998; 7:26-45.



## 10. Přehled publikační činnosti autorky

### 1. Kapitoly v monografiích:

Pařízek A. a kol.: *Porodnická analgezie a anestezie*, 1. vyd. Praha: Grada, 2002. ISBN 80-7169-969-1.

Kapitola 10.4: **Kokrdová Z.**, Galajdová V., Drábková J., Pařízek A.: Krvácení během těhotenství, při porodu a v šestinedělí, s.430-432.

Kapitola 10.5: Pařízek A., Drábková J., Kokrdová Z.: Syndrom aortokavální komprese, s.433-437.

### 2. Původní články:

**Kokrdová Z.:** *Změny lipidového metabolismu v souvislosti s graviditou.* Gynekolog 2011; 20(6): 207-216.

**Kokrdová, Z., Košťál, M.:** *Hyperlipidémie v těhotenství.* Čes.Gynek. 2013; 78(2): 148-154.

**Kokrdová, Z., Košťál, M.:** *Změny lipidů a lipoproteinů provázející fyziologická a riziková těhotenství.* Čes.Gynek. 2013; v tisku

### 3. Přehledové články a kazuistiky:

**Kokrdová Z.:** *Těhotenství a primární hyperparathyreóza.* Čes. Gynek. 2004; 3:186-189.

**Kokrdová Z.:** *Intrahepatální cholestáza těhotných - čtyři kazuistiky.* Čes. Gynek. 2006; 3: 184-189.

**Kokrdová Z., Pavlíčková J.:** *Syndrom kaudální regrese - dvě kazuistiky.* Čes. Gynek. 2008; 1: 58-62.

**Kokrdová Z., Hůlek P.:** *Intrahepatální cholestáza těhotných.* Folia Gastroenterol. Hepatol. 2008; 6: 19-23.

Vlček,L.; Kokrdová,Z.; Rothröckel,P.: *Chorioangiom.* Gynekolog. 2009; 18(3): 73-74.

**Kokrdová Z.;** Janouch, J.: *Fatální průběh neonatální infekce Citrobacterem a jeho právní posouzení.* Čes. Gynek. 2011; 76(1): 68-71.

**Kokrdová Z.:** *Pregnancy and primary hyperparathyroidism.* J. Obstet. Gynaecol. 2010; 30(1): 57-59.  
IF: 0,542

**Kokrdová Z.:** *Caudal regression syndrome.* J. Obstet. Gynaecol. 2013; 33(2): 202-203.  
IF: 0,542

#### 4. Přednášky na odborných setkáních, které přednesl autor disertace:

1. **Kokrdová Z.:** *ARI v graviditě jako komplikace septického šoku při akutní pyelonefritidě*  
IV. perinatologické dny VČ regionu, Černý Důl, květen 2002
2. **Kokrdová Z.:** *Akutní pankreatitida v graviditě*  
V. perinatologické dny VČ regionu, Černý Důl, květen 2003
3. **Kokrdová Z.:** *TEN a gravidita*  
VI. perinatologické dny VČ regionu, Černý Důl, květen 2004
4. **Kokrdová Z., Pavlíčková J.:** *Diabetes 1. a 2. typu a gravidita*  
VIII. diabetologický seminář, Lanškroun, duben 2005
5. **Kokrdová Z.:** *Nemoci jater a gravidita*  
VII. perinatologické dny VČ regionu, Černý Důl, květen 2005
6. **Kokrdová Z., Pavlíčková J.:** *Syndrom kaudální regrese*  
Celostátní konference gynekologů zabývající se UZ diagnostikou, Ostrava, září 2007
7. **Kokrdová Z., Košťál M.:** *Borderline karcinom ovaria v těhotenství*  
Seminář pracovníků Sanatoria Pronatal, lékařů Porodnicko - gynekologické kliniky a gynekologů Pardubického kraje, Pardubice, Hotel Zlatá štika, prosinec 2008
8. **Kokrdová Z.:** *Hormonální antikoncepce u dospívajících*  
Neonatologické dny Pardubického kraje, Pardubice, Hotel Labe, listopad 2009

Od r. 2001 vykonává autorka disertace funkci krajského perinatologa pro Pardubický kraj a perinatální výsledky kraje přednáší každoročně na krajských seminářích.

Autorka disertace pracuje od r. 2006 na Fakultě zdravotnických studií Univerzity Pardubice (FZS UPa)

Od května 2010 vykonává funkci zástupkyně přednosty Porodnicko-gynekologické kliniky pro vědeckou a výchovnou činnost. V rámci výuky pravidelně přednáší studentkám FZS UPa.