

# DISLIPIDEMIA ÎN CONTEXTUL UNOR PATOLOGII ASOCIATE SARCINII

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.23.2-69.09>

CZU: 612.123+618.3

Doctorandă **Andriana MARIAN**E-mail: [maryan\\_andryana.94@hotmail.com](mailto:maryan_andryana.94@hotmail.com)ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8761-7000>Doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar **Iurie DONDIUC**E-mail: [iurie.dondiuc@usmf.md](mailto:iurie.dondiuc@usmf.md)ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2869-0819>

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

## LIPID PROFILE AND PREGNANCY ASSOCIATED PATHOLOGIES

**Summary.** Throughout pregnancy, maternal lipid metabolism changes substantially, all of which can be seen by analysing the lipid profile. Determination of serum total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol levels may have a predictive role in the subsequent development of pregnancy-specific pathologies such as preeclampsia, intrahepatic cholestasis of pregnancy and gestational diabetes. Also, disorders present in the lipid profile may influence the weight of the newborn at birth. Early dyslipidaemia during pregnancy, manifested by elevated triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol serum levels, has been associated with the development of preeclampsia. In laboratory tests, pregnant women diagnosed with intrahepatic cholestasis have significantly higher plasma triglycerides levels and reduced high-density lipoprotein cholesterol concentrations compared to healthy pregnant women. In case of foetal intrauterine growth restriction in the newborn, literature data report significantly increased triglycerides levels. Women who during pregnancy developed gestational diabetes had higher plasma triglycerides levels and lower high-density lipoprotein cholesterol levels, with no statistically significant difference between serum triglycerides or high-density lipoprotein cholesterol levels.

**Keywords:** dyslipidemia, pregnancy, preeclampsia, intrahepatic cholestasis, diabetes mellitus.

**Rezumat.** Pe durata întregii sarcini, metabolismul lipidic matern se modifică substanțial, toate aceste schimbări fiind observate prin analizarea profilului lipidic. Determinarea nivelului seric al colesterolului total, trigliceridelor, lipoproteinelor cu densitate înaltă și lipoproteinelor cu densitate joasă are un rol predictiv în dezvoltarea ulterioară a patologiilor specifice sarcinii, precum este preeclampsia, colestaza intrahepatică de sarcină și diabetul gestațional. De asemenea, dereglările prezente în profilul lipidic influențează asupra greutateii nou-născutului la naștere. Dislipidemia precoce în timpul sarcinii, manifestată prin nivel seric crescut de trigliceride și lipoproteinele cu densitate joasă a fost asociată cu dezvoltarea preeclampsiei. În urma testelor de laborator, gravidele diagnosticate cu colestază intrahepatică prezintă niveluri plasmatice semnificativ mai înalte de trigliceride și concentrații reduse de lipoproteine cu densitate înaltă în comparație cu gravidele sănătoase. În caz de restricție de creștere intrauterină fetală la nou-născut, datele de literatură relatează despre niveluri semnificativ crescute de trigliceride. Femeile care pe durata sarcinii au dezvoltat diabetul gestațional au avut niveluri plasmatice mai mari de trigliceride și niveluri mai reduse de lipoproteine cu densitate înaltă, fără a se stabili o diferență statistică semnificativă dintre nivelul seric al colesterolului total sau lipoproteinelor cu densitate joasă.

**Cuvinte-cheie:** dislipidemie, sarcină, preeclampsie, colestază intrahepatică, diabet gestațional.

## INTRODUCERE

Metabolismul lipidic matern se modifică substanțial pe durata întregii sarcini [1]. Mecanismul prin care sarcina induce o stare de dislipidemie nu a fost pe deplin elucidat [2]. În trimestrele I și II de sarcină are loc o stare anabolică intensă la mamă [1], asociată atât cu hiperfagie, cât și cu creșterea lipogenezei [3], se atestă o creștere a depozitelor de grăsime corporală și o ușoară creștere a sensibilității la insulină. Prin urmare,

majoritatea nutrienților sunt stocați pentru a putea satisface ulterior cerințele feto-placentare și materne pe durata sarcinii, dar și în perioada de alăptare [1].

În timpul trimestrului III de gestație debutează starea de catabolism matern, aceasta manifestându-se prin descompunerea accelerată a depozitelor de grăsime care joacă un rol cheie în dezvoltarea armonioasă a fătului [1; 3]. O sensibilitate scăzută la insulină (rezistență crescută la insulină) are drept rezultat creșterea concentrațiilor de glucoză maternă și de acizi

grași liberi, astfel există o disponibilitate mai mare a substratului pentru creșterea fetală [1].

Pe lângă utilizarea acizilor grași transferați placentari, fătul beneficiază de alte două produse – glicerol și corpi cetonic. Deși glicerolul traversează placenta în proporții mici, el reprezintă un substrat preferențial pentru gluconeogeneza maternă, iar glucoza maternă poate traversa cu ușurință placenta [1]. În urma procesului de cetogeneză, corpii cetonic formați traversează ușor bariera transplacentară, ajungând în circulația fetală, unde vor fi utilizați în calitate de material pentru metabolismul oxidativ și substraturi lipogenice [1; 3].

Colesterolul matern constituie o sursă importantă de colesterol pentru făt în perioada gestației timpurii. Ulterior, datorită capacității țesutului fetal de a sintetiza colesterolul propriu importanța sa devine minimă în termenii avansați de sarcină [3].

Hipertrigliceridemia maternă este o trăsătură caracteristică sarcinii. Deși trigliceridele nu traversează bariera placentară, prezența receptorilor lipoproteici în placenta, împreună cu lipoproteina lipaza, fosfolipaza A2 și activarea lipazei intracelulare permite eliberarea către făt a acizilor grași polinesaturați, transportați ca trigliceride în lipoproteinele plasmatiche materne [3]. Dezvoltarea fetală normală necesită disponibilitatea atât a acizilor grași esențiali, cât și a acizilor grași polinesaturați cu lanț lung, iar starea nutrițională a mamei în timpul gestației a fost legată de creșterea fetală. Cu toate acestea, aportul excesiv de anumiți acizi grași cu lanț lung poate provoca atât scăderea acidului arahidonic, cât și creșterea peroxidării lipidelor, reducând capacitatea antioxidantă [3]. Hormonii placentari, în mod special hormonul lactogen placentar (HLP), are efect lipolitic prin producția sporită de catecolamine secundare în circuitul matern [4].

Alterarea metabolismului lipidic la femeile gravide are drept consecință precipitarea unor maladii asociate sarcinii, dintre care cele mai frecvente sunt: hipertensiunea indusă de sarcină (HIS), preeclampsia (PE), colestaza intrahepatică a sarcinii (CIS) și diabetul gestațional (DG), majoritatea acestor manifestări fiind corelate cu disfuncție endotelială [3; 5]. O creștere a concentrației plasmatiche de trigliceride cu o valoare care depășește de două ori valorile de referință este relevantă în dezvoltarea PE [5; 6]. De asemenea, femeile însărcinate care au dislipidemie prezintă o rată mai mare de a dezvolta complicații ulterioare pe parcursul vieții, precum sindromul metabolic, patologii cardiovasculare și boli cerebro-ischemice [1].

Nivelul seric al trigliceridelor (TG) scade rapid în perioada *post partum* revenind la valorile pregestaționale [2], în timp ce nivelul de lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) scade lent până la finele perioadei de

lăuzie [5]. O întârziere în restabilirea concentrațiilor plasmatiche de TG și LDL-C la nivelurile pregestaționale au fost asociate cu manifestări aterosclerotice în următorii ani [7]. Dintre factorii *post partum*, lactația influențează cel mai mult revenirea la normă a profilului lipidic [2; 5].

Există diferențe etnice când vorbim despre profilul lipidic la femei. Femeile însărcinate africane/afro-caraibiene au concentrații serice mai mici de TG, colesterol total (TC), LDL-C și lipoproteine cu densitate înaltă (HDL-C) în comparație cu femeile cauziene [1; 2].

**Scopul** studiului rezidă în elaborarea unei sinteze narative a publicațiilor științifice de profil cu privire la manifestările dislipidemiei în contextul unor maladii asociate sarcinii.

## MATERIALE ȘI METODE

Lucrarea reprezintă un studiu bibliografic al literaturii științifice de ultimă oră, dar și al cercetărilor clasice, cu privire la apariția dislipidemiei pe parcursul sarcinii, în contextul celor mai frecvente patologii asociate acesteia – preeclampsia, colestaza intrahepatică a sarcinii, restricția de creștere intrauterină a fătului și diabetul zaharat gestațional. Au fost studiate articole (originale, de sinteză, meta-analize etc.) și alte tipuri de publicații științifice din bazele de date PubMed și Google Scholar. La baza căutării au stat următoarele cuvinte-cheie: *dislipidemia și sarcina și profilul lipidic în sarcină* și analogii lor în limba engleză – *dyslipidemia and pregnancy* și *lipid profile in pregnancy*. Pentru realizarea studiului s-au analizat 32 de lucrări științifice publicate în anii 1998–2022. În studiu au fost incluse doar publicațiile cu referire la cercetările pe subiecți umani, din care s-a selectat doar informația relevantă cu referire la tema articolului.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

**Preeclampsia (PE)** reprezintă apariția primară, după 20 de săptămâni de gestație, a hipertensiunii arteriale (HTA) cu valori de peste 140/90 mmHg și proteinurie de peste 300 mg/24 ore [6]. Aproximativ 5-10 % dintre cauzele mortalității și morbidității fetale sunt asociate cu prezența preeclampsiei în timpul sarcinii la mamă [6; 8]. Apariția PE la gravide este cauzată de absența invaziei trofoblastice în arterele spiralate, care ulterior conduce la creșterea rezistenței vasculare pe artera uterină și la scăderea perfuziei placentare [6; 9]. În circulația maternă se produce o disfuncție endotelială care ar putea provoca apariția bolilor cardiovasculare [9; 10].

Profilul lipidic este asociat cu disfuncția endotelială cauzată de producția placentară la femeile cu preeclampsie [6]. Potrivit datelor din literatură, colesterolul total, trigliceridele (TG) și lipoproteinele cu densitate joasă (LDL-C) au o legătură directă cu apariția și progresarea preeclampsiei la gravide [3; 6; 9]. În caz de preeclampsie se observă o creștere a TG și a acizilor grași (AG) liberi deja din trimestrele I și II de sarcină [2].

În anul 2022 a fost publicat studiul caz-control efectuat de Umme Salma, care analizează profilul lipidic la 35 de gravide cu preeclampsie în comparație cu 35 de gravide sănătoase în Bangladesh [6]. În cadrul studiului s-a determinat că nivelul circulant de TG la femeile gravide cu preeclampsie a fost de  $222,51 \pm 11,98$  mg/dl, care este semnificativ mai ridicat decât în lotul control  $170,51 \pm 12,56$  mg/dl ( $p=0,000$ ). Valorile medii ale LDL-C la gravidele cu preeclampsie au constituit  $143,03 \pm 9,61$  mg/dl, pe când la cele fără preeclampsie valoarea medie a LDL-C a fost de  $89,25 \pm 14,3$  mg/dl ( $p=0,000$ ). HDL-C la gravidele din lotul de studiu a fost de  $33,97 \pm 3,28$  mg/dl, iar în cel de control  $35,57 \pm 3,0$  mg/dl ( $p=0,037$ ) [6].

Niveluri ridicate de colesterol total pot stimula o producere mai intensă de radicali liberi în organismul uman, conducând la procesul de aterogeneză și dezvoltarea ulterioară a bolilor cardiovasculare [6; 7]. În practica medicală se utilizează pe larg raportul TC/HDL-C. Valoarea crescută a raportului constituie factorul determinant al predispoziției la riscul de dezvoltare a plăcilor aterosclerotice, iar valorile de referință ale raportului TC/HDL-C acceptate la femei sunt mai mici de 5 [11]. Raportul TC/HDL-C s-a dovedit a fi mai mare în hipertensiunea indusă de sarcină (HTS) și PE, comparativ cu sarcina normală [12].

Un studiu caz-control realizat de F.D. Brites și coaut. a demonstrat că riscul de boli cardiovasculare se micșorează cu 2-3 % pentru fiecare scădere de 1 % a nivelului de TC [13].

Potrivit altor cercetări, concentrațiile serice prenatale ridicate de TG și acizi grași liberi aproape că dublează riscul de dezvoltare a PE [2; 11]. Dislipidemia precoce în timpul sarcinii (până la 20 de săptămâni), reprezentată prin nivel seric crescut de TG și LDL-C, a fost asociată cu dezvoltarea PE [11].

După cum a determinat studiul de cohortă efectuat de Asociația Amsterdam Born Children, concentrațiile materne de TG la începutul sarcinii sunt direct legate de prevalența hipertensiunii induse de sarcină (HTA), PE, naștere prematură și macrosomie fetală [14].

Rezultatele cercetării efectuate de A. Thushar și coaut. în anul 2020 demonstrează că nivelurile serice de TG în timpul sarcinii sunt mai mari decât în restul populației. Dislipidemiile constituționale au fost sugerate ca unul dintre factorii materni predispozanți pentru dezvoltarea preeclampsiei. Există o creștere semnificativă a nivelurilor de TG ( $p<0,05$ ) în preeclampsie în comparație cu sarcina normală [2].

**Colestaza intrahepatică a sarcinii (CIS)** este o boală caracterizată prin niveluri crescute de acizii biliari (AB) începând cu trimestrul II de sarcină, deseori manifestată prin prurit. Datele cu privire la incidența CIS variază în funcție de etnie și regiuni geografice atestând valori de 0,2-25 %. Deși este considerată o boală benignă la femeile însărcinate, colestaza este asociată cu complicații perinatale, inclusiv cu decesul antenatal al fătului [15].

Asocierea dintre colestaza intrahepatică a sarcinii (CIS) și metabolismul lipidic matern rămâne necunoscut [15; 16]. Nu este clar dacă dislipidemia maternă este factorul cauzal primar al patogenezei CIS sau apare secundar în urma modificărilor metabolice din afectarea hepatică primară [15].

În studiul lui A.T. Dann și coaut. (2006) s-a demonstrat că nivelul LDL-C a fost crescut înainte de diagnosticul clinic de CIS [17]. Un studiu retrospectiv bazat pe populația Chinei a arătat că nivelurile ridicate de TG materne la sfârșitul sarcinii au fost asociate cu un risc crescut de CIS [18].

Într-un alt studiu prospectiv, concentrația TC pe toată durata sarcinii și nivelul seric de LDL-C din ultimele două trimestre au fost asociate pozitiv cu dezvoltarea CIS [15; 19]. Studii recente au cercetat relația dintre CIS și metabolismul matern, având drept ipoteză că CIS poate face parte dintr-o tulburare metabolică. Rezultatele finale au presupus existența unei legături dintre receptorul primar al AB și metabolismul lipidelor. Gravidele diagnosticate cu CIS au avut niveluri plasmatiche semnificativ mai mari de TG, TC și LDL-L comparativ cu femeile însărcinate sănătoase. În același timp, nivelul mediu de HDL-C a fost semnificativ mai mic la femeile cu CIS decât la cele sănătoase [15; 16].

Rezultatele unei meta-analize efectuate în 2022 a arătat o asociere semnificativă între CIS și dislipidemia maternă. Au fost raportate niveluri semnificativ crescute de colesterol total, TG și LDL-C și niveluri scăzute de HDL-C la femeile însărcinate diagnosticate cu CIS, în raport cu gravidele sănătoase din lotul control [15]. În studiul efectuat de Y. Zhang și coaut. (2014), dislipidemia maternă a fost mai evidentă în cazurile de CIS avansat, sugerând că severitatea dislipidemiei materne poate fi asociată cu graviditatea CIS [18].

Unele studii atestă legătura dintre dereglările metabolismului glucidic și lipidic și CIS. M.G. Martineau și coaut. (2017) au investigat markerii metabolici și au evidențiat faptul că sarcina complicată cu CIS a fost asociată cu o toleranță redusă la glucoză și dislipidemie [19]. O meta-analiză din anul 2022 a cercetat legătura dintre CIS și apariția diabetului gestațional (DG) la femeile cu metabolismul lipidic alterat, astfel femeile cu CIS au avut mai multe șanse de a avea DG (*Odds ration* (OR)=2,19; 95 % ÎI 1,58-3,03), însă asocierea temporară dintre CIS și DG a fost neclară [15]. Într-un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat în anul 2021, CIS a fost diagnosticat la șase săptămâni după diagnosticarea DG, fără observarea unor diferențe majore în nivelul glicemic la femeile sănătoase și la femeile cu patologii asociate DG și CIS [20].

**Restricția de creștere intrauterină a fătului** (RCF), pentru vârsta de gestație „copil mic”, reprezintă fătul cu greutatea estimată la naștere mai mică de percentila 10 [2; 21]. RCF se manifestă prin greutatea nou-născutului mai mică de percentila 10, sau prin greutatea fetală estimată ultrasonografic mai mică de percentila 3 [21]. Riscul de deces al sugariilor cu greutate mică la naștere este de 6-9 ori mai mare decât la sugarii cu greutate normală la naștere [22]. Sugarii cu RCF prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea complicațiilor neonatale, cum ar fi tulburări metabolice, hipotermie, sindrom de detresă respiratorie, enterocolită necrozantă, retinopatie și altele [21; 22]. Ajungând la vârsta adultă, ei prezintă un risc sporit de mortalitate secundară bolilor metabolice, precum diabetul zaharat de tip 2, obezitate, HTA, hiperlipidemie și rezistență crescută la insulină [22].

Datele din literatura de specialitate prezintă corelații dintre concentrațiile joase de LDL-C și TC la femeile gravide și riscul de apariție a RCF și PE [2; 21]. În cercetarea din 2020, T.I. Alahakoon și coaut. au demonstrat că există o creștere semnificativă a nivelurilor de TG ( $p < 0,05$ ) în cazul sarcinilor cu RCF [2].

Un studiu recent a descris un conținut ridicat de apolipoproteină B (ApoB) în particule de lipoproteine cu densitate foarte scăzută și o reducere a conținutului de apolipoproteină A1 (ApoA1) în particule HDL-C la nou-născuții cu masă mică pentru vârsta de gestație. La bebelușii cu RCF au fost comparate concentrațiile de ApoA1 și ApoB circulante în plasma din cordonul ombilical intrauterin. Datele obținute nu au demonstrat diferențe statistice semnificative în concentrații plasmatice medii de ApoA1 și ApoB la feteșii cu RCF și la cei cu creștere intrauterină în limita normei. Însă raportul dintre ApoB/ApoA1 a fost semnificativ mai mare la feteșii cu întârziere de creștere intrauterină [8].

Cercetările actuale au prezentat asocieri între greutatea mică la naștere a copilului și concentrațiile scăzute de HDL-C la mamă, în special în ultimul trimestru de sarcină [4]. De asemenea, s-a raportat o corelație invers proporțională între concentrațiile plasmatice mari de TG și masa mică a nou-născutului [23]. Datele din literatura de specialitate relatează despre prezența unei asocieri la persoanele cauziene între talia joasă la naștere, circumferința abdominală redusă a nou-născutului și concentrațiile serice crescute de TC, LDL-C și ApoB la mamă [24; 25].

Conform datelor unui studiu publicat în 2020, care a evaluat nivelul lipidelor din serul matern în trimestrele II și III de sarcină, s-au determinat asocieri dintre profilul lipidic matern și greutatea mică la naștere a nou-născuților [22]. Nivelul scăzut de TC din trimestrul III a fost asociat cu un risc scăzut de dezvoltare a greutății mici la naștere a nou-născutului și RCF. Nivelurile de HDL-C și LDL-C determinate în trimestrul III de sarcină au fost asociate cu un risc crescut de dezvoltare a greutății mici la naștere a nou-născutului și RCF indiferent de adaosul ponderal matern [22; 26].

A. Morteza și coaut. (2022) au publicat rezultate asemănătoare cu cele de mai sus cu privire la modificările nivelului de lipide în serul femeilor gravide, ajungând la concluzia că dezechilibrul hormonal, care stă la baza rezistenței la insulină, afectează buna dezvoltare intrauterină a fătului prin reducerea consumului de LDL-C și scăderea nivelului de TG în sarcină. Cu toate acestea, mecanismele respective trebuie explorate în continuare [22; 27].

**Diabetul zaharat gestațional (DG)** este definit ca intoleranță la glucoză primar depistată în sarcină, totodată este și cea mai frecventă afecțiune metabolică diagnosticată la femeile gravide [26; 28]. În Statele Unite ale Americii această patologie complică aproximativ 9 % dintre sarcini, iar în ultimii ani prevalența ei este în creștere [26]. DG este asociat cu complicații pe termen scurt și lung atât pentru mame, cât și pentru copiii lor [23]. Femeile care pe parcursul sarcinii dezvoltă DG au indicii de masă corporală (IMC) mai mare înainte de sarcină și anamnezic de antecedente familiale de diabet [23; 28].

Glucoza, fără a întâmpina careva dificultăți, trece din circulația maternă în cea fetală prin placentă [24], astfel majorarea glicemiei la femeile însărcinate conduce la creșterea glicemiei fetale, care ulterior stimulează celulele  $\beta$  insulare ale pancreasului fetal pentru a spori secreția de insulină [23]. Actualmente, multitudinea de studii efectuate referitor la relația dintre metabolismul lipidelor și riscul apariției DG prezintă date neunivoce [23; 26; 28].

Un studiu longitudinal, caz-control, prospectiv a fost efectuat în anul 2018 pe un eșantion de 321 de gravide, dintre care 107 gravide au fost diagnosticate pe parcursul sarcinii cu DG și restul 214 gravide au constituit lotul de control. În cadrul studiului au fost determinate concentrațiile plasmatiche de TG, TC, LDL-C, HDL-C în următoarele termene de gestație: 10-14, 15-26, 23-31 și 33-39 de săptămâni. Femeile care au dezvoltat DG au avut niveluri plasmatiche mai mari de TG, dar niveluri mai mici de HDL-C. Însă nu s-a stabilit nicio diferență statistică semnificativă între nivelurile serice ale TC sau ale LDL-C în loturile studiate [28]. Nivelurile plasmatiche ale TG și HDL-C atât la 10-14, cât și la 15-26 de săptămâni de gestație au fost asociate cu riscul ulterior de dezvoltare a DG [28].

H.L. Barrett și coaut. (2014) au observat un nivel constant mai scăzut de HDL-C la femeile care au dezvoltat diabet gestațional în comparație cu cele sănătoase [29].

În urma unei meta-analize cu privire la fracțiile profilului lipidic și dezvoltarea ulterioară a DG s-au obținut următoarele rezultate statistice pentru trimestrul I de sarcină: TG, OR=3,15 (95 %, ÎI 1,38-7,15; P=0,002) și pentru HDL-C, OR=0,44 (95 %, ÎI 0,18-1,09; P=0,045). În trimestrul II de sarcină datele au fost puțin diferite, pentru TG, OR=6,57 (95 %, ÎI 2,25-19,17; P=0,001) și pentru HDL-C, OR=0,23 (95 %, ÎI 0,08-0,63; P=0,005) [26]. Datele respective relevă legătura dintre dezvoltarea DZ și concentrațiile scăzute de HDL-C în asocieră cu valorile serice ridicate de TG la mamă, în special în trimestrul I de sarcină.

Într-o serie de studii, s-au determinat concentrații serice mai mari de TG și HDL-C la începutul și mijlocul sarcinii, care au fost asociate cu un risc mai mare de apariție ulterioară a DG [29; 30]. Nivelurile serice de TC și LDL-C pe parcursul sarcinii nu au fost asociate semnificativ cu riscul dezvoltării DG [26; 29; 30].

După cum au mai arătat studiile efectuate la femeile diagnosticate cu DG, concentrațiile plasmatiche de TG și acizii grași neesterificați în trimestrul III corelează pozitiv cu greutatea la naștere a nou-născuților, cu indicele de masă corporală și nivelul de țesut adipos [22; 31; 32].

## CONCLUZII

Perioada de gestație se caracterizează printr-o multitudine de schimbări fiziologice în organismul femeii. Modificările fracțiilor profilului lipidic ce survin în timpul sarcinii se datorează în mare parte funcției primordiale pe care acestea le dețin în pro-

cesul de embriogeneză fetală. Începând cu trimestrul I de gestație, dezvoltarea dislipidemiei materne are o legătură directă cu apariția și progresarea hipertensiunii arteriale în sarcină, a preeclampsiei și dezvoltarea restricției de creștere intrauterină fetală. Un nivel constant mai scăzut de HDL-C pe durata gravidității este confirmat în caz de diabet gestațional. Iar creșterea nivelului seric de trigliceride la sfârșitul sarcinii este asociată cu dezvoltarea colestazei intrahepatice. Odată cu obținerea acestor date, apare și necesitatea analizei mai amănunțite a dislipidemiei pe durata sarcinii, pentru adoptarea unei tactici mai vigilențe de supraveghere antenatală.

## BIBLIOGRAFIE

1. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2007 Dec, 50(4), 938-48, doi: 10.1097/GRE.0b013e31815a5494
2. Alahakoon TI, Medbury HJ, Williams H, Lee VW. Lipid profiling in maternal and fetal circulations in preeclampsia and fetal growth restriction-a prospective case control observational study. In: *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, no. 20(1), 61, doi:10.1186/s12884-020-2753-1
3. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. In: *Endocrine*, 2002, no. 19, 43-55, <https://doi.org/10.1385/ENDO:19:1:43>
4. Villafan-Bernal JR, Acevedo-Alba M, Reyes-Pavon R, et al. Plasma Levels of Free Fatty Acids in Women with Gestational Diabetes and Its Intrinsic and Extrinsic Determinants: Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Journal of Diabetes Research*, Article ID 7098470, 2019, p. 13, doi:10.1155/2019/7098470
5. Stuebe AM, Rich-Edwards JW. The reset hypothesis: lactation and maternal metabolism. In: *American Journal of Perinatology*, 2009, no. 26(1), 81-88, doi: 10.1055/s-0028-1103034
6. Umme S. Relationship of serum lipid profiles in preeclampsia and normal pregnancy, Bangladesh. In: *African Health Sciences*, 2022, no. 22(2), 475-479, doi: 10.4314/ahs.v22i2.55
7. Kashinakunti SV, Sunitha H, Gurupadappa K and Manjula R. Lipid Profile In Preeclampsia A Case Control Study. In: *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2010, no. 4(4), 2748-2751.
8. Phupong V, Dejthevaporn T, Tanawattanacharoen S, Manotaya S, Tannirandorn Y and Charoenvithya D. Predicting the risk of preeclampsia and small for gestational age infants by uterine artery Doppler in low-risk women. In: *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2003, no. 268(3), 158-161, doi: 10.1007/s00404-002-0361-0
9. Baksu B, Baksu A, Davas I, Akyol A and Gülbaba G. Lipoprotein (a) levels in women with pre-eclampsia and in normotensive pregnant women. In: *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2005, no. 24, 277-282, <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2005.00276>

10. Ardalić D., Stefanović A., Banjac G., Cabunac P., Miljković M., Mandić-Marković V., Stanimirović S., Dam-njanović Pažin B., Spasić S., Spasojević-Kalimanovska V., Karadžov-Orlić N., Miković Ž. Lipid profile and lipid oxidative modification parameters in the first trimester of high-risk pregnancies – possibilities for preeclampsia prediction. In: *Clinical Biochemistry*, 2020, no. 81, 34-40, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2020.05.003
11. Pecks U, Brieger M, Schiessl B, Bauerschlag DO, Piroth D, Bruno B, et al. Maternal and fetal cord blood lipids in intrauterine growth restriction. In: *Journal of Perinatal Medicine*, 2012, no. 40(3), 287-296, doi: 10.1515/jpm.2011.135
12. De J, Mukhopadhyay A, Saha PK. Study of serum lipid profile in pregnancy induced hypertension. In: *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2006, no. 21(2), 165-168, doi: 10.1007/BF02912935
13. Brites FD, Bonavita CD, Cloës M, et al. VLDL compositional changes and plasma levels of triglycerides and high density lipoprotein. In: *Clinica Chimica Acta*, 1998, no. 269(2), 107-124, doi:10.1016/S0009- 8981(97)00193-9
14. Vrijkotte T.G. et al. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: Te ABCD study. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, no. 97(11), 3917-3925, doi: 10.1210/jc.2012-1295
15. Zhan Y, Xu T, Chen T, Wang X. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and maternal dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis. In: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2022, no. 101(7), 719-727, doi: 10.1111/aogs.14380
16. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature. In: *Journal of Clinical Medicine*, 2020, no. 9, 1361, doi: 10.3390/jcm9051361
17. Dann AT, Kenyon AP, Wierzbicki AS, Seed PT, Shennan AH, Tribe RM. Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstetrics and Gynecology*, 2006, no. 107, 106-114, doi: 10.1097/01.AOG.0000189096.94874.9c
18. Zhang Y, Hu L, Cui Y, et al. Roles of PPARGgamma/NF-kappaB signaling pathway in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *PLoS One*. 2014, no. 9:e87343, doi: 10.1371/journal.pone.0087343
19. Martineau MG, Raker C, Dixon PH, et al. The metabolic profile of intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with impaired glucose tolerance, dyslipidemia, and increased fetal growth. In: *Diabetes Care*. 2015, no. 38, 243-248, doi: 10.2337/dc14-2143
20. Axelsen SM, Kampmann U, Koefoed AS, McIntyre D, Ovesen PG, Fuglsang J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: association with glycaemic control in gestational diabetes. In: *Diabetic Medicine*, 2021, no. 38:e14574, doi: 10.1111/dme.14574
21. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. In: *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2016, no. 48(3), 333-339, doi: 10.1002/uog.15884
22. Chen Q, Chen H, Xi F, Sagnelli M, Zhao B, Chen Y, Yang M, Xu D, Jiang Y, Chen G, Luo Q. Association between maternal blood lipids levels during pregnancy and risk of small-for-gestational-age infants. In: *Scientific Reports*, 2020, no. 10(1):19865, doi: 10.1038/s41598-020-76845-1
23. Marian Andriana, Dondiuc Iu. Complicațiile materne asociate obezității pregestaționale. În: *Buletin de Perinatologie*, 2022, nr. 1(93), 16-20.
24. Xing Y, Wang X, Zhang W, Jiang H. The effect of exercise on maternal complications and birth outcomes in overweight or obese pregnant women: a meta-analysis. In: *Annals of Palliative Medicine*, 2020, no. 9(6), 4103-4112, doi: 10.21037/apm-20-2097
25. Grecu C., Petrov V., Opalco I., Pădure V. Rolul metabolismului lipidic în sarcină. În: *Buletin de Perinatologie*, 2021, nr. 3(92), 89-95.
26. DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ. Prevalence estimates of gestational diabetes mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007-2010. In: *Preventing chronic disease*. 2014, no. 11: E104, doi: 10.5888/pcd11.130415
27. Morteza, A., Abdollahi, A. & Bandarian, M. Serum nitric oxide synthases and lipid profile of the mothers with IUGR pregnancies uncomplicated with preeclampsia. Does insulin resistance matter?. In: *Gynecological Endocrinology*, 2012, no. 28(2), 139-142, doi: 10.3109/09513590.2011.589921
28. Bao W, Dar S, Zhu Y, Wu J, Rawal S, Li S, Weir NL, Tsai MY, Zhang C. Plasma concentrations of lipids during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study. In: *Journal of Diabetes*, 2018, no. 10(6), 487-495, doi: 10.1111/1753-0407.12563
29. Barrett HL, Dekker Nitert M, McIntyre HD, Callaway LK. Normalizing metabolism in diabetic pregnancy: is it time to target lipids?. In: *Diabetes Care*, 2014, no. 37, 1484-1493, doi: 10.2337/dc13-1934
30. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. In: *BJOG-An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015, no. 122, 643-651, doi: 10.1111/1471-0528.13261
31. Ortegasevilla, H., Schaefergraf U., Meitzner K., Aboudakn M. & Herrera E. Decreased concentrations of the lipoprotein lipase inhibitor angiopoietin-like protein 4 and increased serum triacylglycerol are associated with increased neonatal fat mass in pregnant women with gestational diabetes mellitus. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2013, no. 98(8), 3430-3437, doi: 10.1210/jc.2013-1614
32. Schaefer-Graf U. M. et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. In: *Diabetes Care*, 2008, no. 31(9), 1858-1863, doi: 10.2337/dc08-0039