

Άρθρο ενημέρωσης

## Πρόληψη προεκλαμψίας με αντιοξειδωτικά: Νεότερα δεδομένα στην προεκλαμψία

**Β. Καραγιάννης**  
**Θ.Β. Καραγιάννης**  
**Ν. Παΐσιος**

### Περίληψη

Υπάρχουν ενδείξεις πως το οξειδωτικό στρες είναι σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση της προεκλαμψίας, ίσως μέσω της υπεραφθονίας των ενεργοποιημένων παραγώγων οξυγόνου (ROS - Reactive Oxygen Species). Η συνέπεια της υπερπαραγωγής του ROS μπορεί να παρατηρηθεί ως αυξημένα επίπεδα δεικτών οξειδωτικού στρες, όπως υπεροξειδάσες λιπιδίων. Οι έγκυες γυναίκες που πάσχουν από προεκλαμψία έχουν ανώμαλη παραγωγή ROS, μη φυσιολογικές αντιοξειδωτικές αντιστάσεις και αυξημένη λιπιδική υπεροξειδωση που συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την πολυσυστηματική παθολογία της προεκλαμψίας.

Σήμερα, η χορήγηση αντιοξειδωτικών για την πρόληψη της προεκλαμψίας είναι ακόμη σε πολύ αρχικό στάδιο. Η μελέτη και τα αποτελέσματα των Chapell και συν πρέπει να μελετηθούν με προσοχή. Περιμένουμε τα αποτελέσματα μελετών που διενεργούνται τώρα για χορήγηση βιταμίνης E και C. Για την ώρα, δεν θα ήταν φρόνιμο να χορηγήσουμε αυτές τις ουσίες στον πληθυσμό χωρίς περαιτέρω μελέτες. Ίσως πρέπει να γίνουν ξεχωριστές μελέτες για τη βιταμίνη E και C. Δεν υπάρχουν μελέτες για τη μελατονίνη και το συνένζυμο Q. Παρόλο που η νικοτίνη μειώνει τον κίνδυνο για προεκλαμψία, η χρήση της είναι μάλλον απίθανη. Είναι άγνωστο εάν θα υπάρξει όφελος από αντιοξειδωτικές θεραπείες.

*Όροι ευρητηρίου: Πρόληψη προεκλαμψίας, οξειδωτικό stress, αντιοξειδωτικά, βιταμίνη C, βιταμίνη E, λυκοπένη, ψευδάργυρος, μαγνήσιο, νικοτίνη.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από τις αρχές ακόμη της επιστημονικής έρευνας στον τομέα της αναπαραγωγικής βιολογίας, η αιτιολογία της προεκλαμψίας αποτελούσε θέμα έρευνας και υποθέσεων. Παρόλο που είναι πλέον δεδομένο πως δεν βρέθηκε μία και μόνη γενεσιουργός αιτία, οι έρευνες των τελευταίων δύο και πλέον δεκαετιών έχουν προσφέρει σε σημαντικό βαθμό στην αναγνώριση και κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών αυτού του κλινικού συνδρόμου. Πράγματι, είναι πιθανή η συμμετοχή πολλαπλών μηχανισμών με αξιοθαύμαστα κοινή παθοφυσιολογία.

Είναι πέρα από τις επιδιώξεις αυτού του άρθρου η αναφορά στην τεράστια βιβλιογραφία για την προεκλαμψία. Στόχος του άρθρου είναι η διερεύνηση των στοιχείων που υποστηρίζουν το ρόλο του οξειδωτικού στρες στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας, καθώς και τις θεραπευτι-

Γ' Μαιευτική - Γυναικολογική Κλινική  
Α.Π.Θ.  
Αλληλογραφία:  
Βασίλειος Καραγιάννης, Αν. Καθηγητής  
Διευθυντής Γ' Μαιευτικής - Γυναικολο-  
γικής Κλινικής  
Κωνσταντινουπόλεως 49  
546 42 Θεσσαλονίκη  
Κατατέθηκε: 28/09/2005  
Εγκρίθηκε: 03/12/2005

κές δυνατότητες με αντιοξειδωτικά, ώστε να προληφθεί η προεκλαμψία.

### ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ

Υπάρχουν συγκεχυμένες αναφορές όσον αφορά στο ρόλο του οξειδωτικού στρες στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των μελετών σχετικά με την τεχνική, το χρόνο λήψης του δείγματος, τους αναλυτές που μελετούνται, την παρουσία ή απουσία της κλινικής πάθησης, τη σοβαρότητα της πάθησης, ακόμη και τον ορισμό της πάθησης. Όλα αυτά δημιούργησαν ανεξήγητες διαφορές στα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα των μελετών. Εντούτοις, το σύνολο των δεδομένων υποστηρίζει ακράδαντα τον κεντρικό ρόλο του οξειδωτικού στρες στην πρόκληση της πάθησης<sup>(1)</sup>.

### Υπεροξειδωση των λιπιδίων και ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών

Ως αποτέλεσμα της ανισορροπίας της οξειδωτικής και αντιοξειδωτικής δράσης που συμπεριλαμβάνει τον πλακούντα και την υπεροξειδωση των μητρικών λιπιδίων, η πολυοργανική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στις προεκλαμπτικές ασθενείς δείχνει να σχετίζεται με τη βλάβη που προκαλείται από αρρυθμιστη παραγωγή ελεύθερων ριζών. Η παραγωγή ελεύθερων ριζών κατά την υπεροξειδωση των λιπιδίων παίζει κεντρικό ρόλο στην έναρξη της πάθησης. Οι ελεύθερες ρίζες είναι μόρια που περιέχουν ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια, χαρακτηριζόμενα από ρίζα υδροξυλίου (HO·), υπεροξειδική ρίζα ανιόντος (O<sub>2</sub>·-) και νιτρικού οξειδίου (NO·). Ενεργά δείγματα οξυγόνου (ROS) περιλαμβάνουν ελεύθερες ριζες, αλλά περιλαμβάνουν επίσης μόρια τα οποία δεν έχουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια, όπως υπεροξειδίου του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), υπερχλωρικό οξύ (HOCl) και υπεροξεινιτρικό ανιόν (ONOO·-). Οι υπεροξειδάσες των λιπιδίων είναι υψηλά ενεργοποιημένα προϊόντα της υπεροξειδωσης των λιπιδίων, η οποία προκαλείται από τη δράση των ελεύθερων ριζών στα λιπαρά οξέα ή τη χοληστερόλη των ενδοθηλιακών κυτταρικών μεμβρανών, προκαλώντας την καταστροφή και την ενδοθηλιακή κυτταρική δυσλειτουργία. Το 1983, οι Saeed και Mitchell<sup>(2)</sup> μελέτησαν το σχηματισμό των μεταβολιτών της λιποξυγενάσης από ανθρώπινους μητρικούς και ενδομητρικούς ιστούς. Οι παρατηρήσεις τους υποδήλωναν ότι οι μητρικοί και ενδομητρικοί ιστοί ήταν δυναμικές πηγές παραγώγων λιποξυγενάσης κατά την κύηση και τη λοχεία και πως η παρέκκλιση στη δράση των λιποξυγενασών μπορεί να έχει συμμετοχή στις επιπλοκές της προεκλαμψίας.

### Αντιοξειδωτικά

Τα αντιοξειδωτικά είναι μόρια τα οποία ουσιαστικά

ξετρυπώνουν τις ελεύθερες ρίζες και μπλοκάρουν την αλυσιδωτή αντίδραση της αρρυθμιστής οξειδωσης, πριν συμβεί η βλάβη. Υπάρχουν μερικά ενζυμικά συστήματα μέσα στο σώμα, τα οποία αποκαλύπτουν αυτές τις ελεύθερες ρίζες, όπως η σουπεροξειδική δισμουτάση (SOD), η καταλάση, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSHPx) και η ριντακτάση της γλουταθειόνης. Τα πρωταρχικά μικροβιταμινούχα αντιοξειδωτικά είναι βιταμίνες C και E όπως και καρροτενοειδή, σαν τη βήτα-καροτένη. Επιπλέον το σελήνιο, το οποίο είναι ίχνος μετάλλου και συμπαράγοντας της υπεροξειδωσης της γλουταθειόνης, συμπεριφέρεται ως αντιοξειδωτικό και υπεροξεινιτρικός ανιχνευτής όταν ενσωματώνεται σε σελινοπρωτεΐνη. Ο ψευδάργυρος είναι σημαντικό στοιχείο στην ανίχνευση των ελεύθερων ριζών.

Μειωμένα επίπεδα ψευδαργύρου οδηγούν σε ελάττωση της κυτταροδιαλυτικής δράσης της υπεροξειδάσης της δισμουτάσης και κατά συνέπεια σε μείωση του αντιοξειδωτικού δυναμικού<sup>(3)</sup>. Αυτά είναι απαραίτητα μικροπρωτεΐνίδια και θα πρέπει να χορηγούνται με τη διατροφή. Επιπλέον, το συνένζυμο Q, η μελατονίνη και η νικοτίνη είναι σημαντικά μιτοχονδριακά αντιοξειδωτικά<sup>(4-6)</sup>. Όλες αυτές οι βιταμίνες, τα ένζυμα και οι συμπαράγοντες μαζί, προστατεύουν από δυναμικά καταστροφικές δράσεις ενεργοποιημένων μορίων οξυγόνου στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Κάποιοι μελετητές παρατήρησαν πως στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, υπάρχει αύξηση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων, ενώ κάποιοι άλλοι μελετητές δεν το επιβεβαίωσαν<sup>(7,8)</sup>. Το οξειδωτικό στρες ελέγχεται από την αύξηση της μητρικής αντιοξειδωτικής δυνατότητας. Οι Takehara και συν<sup>(9)</sup> ερεύνησαν τη συγκέντρωση της λιποϋπεροξειδάσης, τις αντιοξειδωτικές δράσεις και τον in vitro σχηματισμό λιποϋπεροξειδάσης στον πλακουντιακό ιστό κατά τη διάρκεια φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Η συγκέντρωση της λιποϋπεροξειδάσης ήταν 50% μικρότερη στον πλακουντιακό ιστό κύησης 40 εβδομάδων, παρά στον ιστό κύησης από 5 έως 11 εβδομάδων. Οι δράσεις της καταλάσης και της υπεροξειδικής δισμουτάσης στους πλακουντιακούς ιστούς παρουσίασαν αύξηση καθώς προχωρούσε η εγκυμοσύνη. Αντίθετα, η δράση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και η συγκέντρωση της αλφατοκοφερόλης δεν άλλαξαν σημαντικά κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο σχηματισμός in vitro των λιποϋπεροξειδασών στον πλακουντιακό ιστό παρουσίασε μείωση καθώς η κύηση προχωρούσε. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν πως, στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, ο πλακουντιακός ιστός μπορεί να μειώσει το σχηματισμό της λιποϋπεροξειδάσης σε προχωρημένη κύηση, μειώνοντας τη συγκέντρωση των λιποϋπεροξειδασών στο αίμα, προστατεύοντας τη μητέρα και το έμβryo από την τοξικότητα του O<sub>2</sub>. Υποστηρίζοντας τα ανωτέρω, οι Burlingame και συν<sup>(8)</sup> παρατήρησαν πως

αντιοξειδωτικές συγκεντρώσεις υπάρχουν στο αμνιακό υγρό από το δεύτερο τρίμηνο και αυξάνουν με την ηλικία κύησης. Αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα στο τρίτο τρίμηνο της φυσιολογικής κύησης παρατηρήθηκε χρησιμοποιώντας διάφορες τεχνικές, ενώ άλλες μελέτες έδειξαν πιθανή αύξηση της λιπιδικής υπεροξειδωσης και μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα στο τρίτο τρίμηνο φυσιολογικής κύησης<sup>(10)</sup>. Τα επίπεδα της βιταμίνης Ε είναι αυξημένα στη φυσιολογική εγκυμοσύνη<sup>(11)</sup>, ενώ το σελήνιο μειώνεται<sup>(12)</sup>. Τα ολικά τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη και η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη της χοληστερόλης είναι αυξημένα στην εγκυμοσύνη και φθάνουν τη μέγιστη συγκέντρωση στο τρίτο τρίμηνο της κύησης<sup>(7)</sup>.

### Παρατηρήσεις στην προεκλαμψία

Στις ασθενείς με προεκλαμψία, υπάρχει αύξηση του ρυθμού υπεροξειδωσης των λιπιδίων<sup>(11,13)</sup>, αύξηση των διαθέσιμων λιπιδίων και μείωση των αντιοξειδωτικών όπως η άλφα-τοκοφερόλη<sup>(14)</sup>, η ασκορβάτη<sup>(15)</sup>, η βήτα-καροτίνη<sup>(15)</sup> και το σελήνιο<sup>(16)</sup>. Ανάμεσα στις μελέτες προεκλαμπτικών έναντι δειγμάτων-κοντρόλ υπάρχουν αποδείξεις αύξησης του οξειδωτικού στρες, όπως φαίνεται από τις μετρήσεις των ενεργοποιημένων συστατικών του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS), τη δεσμευτική ικανότητα των υπεροξειδικών ριζών (TRAP), την αυξημένη μαλοναλδεΐδη, τη μειωμένη ολική θειόλη, ή την ολική αντιοξειδωτική δυνατότητα. Παρόμοιες μεταβολές παρατηρήθηκαν στην πλήρη μύλη κύηση, υποδηλώνοντας περιορισμένο, αν όχι, ρόλο για το έμβρυο στην παθοφυσιολογία της κλινικής προεκλαμψίας<sup>(17)</sup>. Σε μία αντιπροσωπευτική μελέτη, οι Williams και συν<sup>(18)</sup> εξέτασαν τη σχέση μεταξύ λιποπρωτεΐνης μητρικού πλάσματος και αντιοξειδωτικής ικανότητας με τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας σε εγκυμονούσες γυναίκες της Ζιμπάμπουε. Εκατόν εβδομήντα τρεις έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία και 186 κοντρόλ συμμετείχαν σε μία μελέτη. Η ολική χοληστερόλη μητρικού πλάσματος, η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) και τα ολικά τριγλυκερίδια μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας ενζυματικές μεθόδους. Μετρήθηκαν τα καροτενοειδή του πλάσματος (άλφα-καροτίνη, η βήτα-καροτίνη, η λυκοπίνη, η λουτεΐνη, η βήτα-κρυπτοξανθίνη, η λεαξανθίνη, η ρετινόλη και η τοκοφερόλη). Παρατηρήθηκε πως ο κίνδυνος προεκλαμψίας ήταν αυξημένος σε αυξημένες συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων του πλάσματος. Παρατηρήθηκε μειωμένη συχνότητα προεκλαμψίας σε αυξημένες συγκεντρώσεις της άλφα-καροτίνης, βήτα-καροτίνης, βήτα-κρυπτοξανθίνης, λουτεΐνης και λεαξανθίνης. Γυναίκες με συγκεντρώσεις βήτα-καροτίνης στο υψηλότερο τεταρτημόριο, σε σύγκριση με γυναίκες που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τεταρτημόριο, είχαν κίνδυνο για εμφάνιση προεκλαμψίας κατά 50%. Κατά

τον ίδιο τρόπο, οι Aksoy και συν<sup>(19)</sup> μέτρησαν την αντιοξειδωτική δράση (AOP), την κεφουλοπλασμίνη (Cp) και την τρανσφερίνη (TrF) ως αντιοξειδωτικά και τη μαλονδιαλδεΐδη (MDA) ως δείκτη της υπεροξειδωσης των λιπιδίων ανάμεσα σε 21 ασθενείς με ελαφρά προεκλαμψία, 15 ασθενείς με σοβαρή προεκλαμψία και 19 έγκυες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Τα επίπεδα του AOP και της TrF στις ομάδες με σοβαρή και ελαφρά προεκλαμψία ήταν μειωμένα. Τα επίπεδα MDA και Cp ήταν αυξημένα σε σύγκριση με εκείνα των γυναικών με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Υπήρξαν στατιστική σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του AOD και MDA και στις δυο ομάδες γυναικών.

Τα μειωμένα επίπεδα του SOD και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης<sup>(11)</sup> στις προεκλαμπτικές γυναίκες παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της πάθησης. Η έλλειψη του SOD οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίηση των υποξειδικών ριζών, του οξειδωτικού στρες και της υπεροξειδωσης των λιπιδίων. Επιπλέον, η έλλειψη του SOD καταργεί τη θετική επίδραση του νιτρικού οξειδίου για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, επιτρέποντας στο νιτρικό οξείδιο να αλληλεπιδράσει με το σουπεροξειδίο προκειμένου να σχηματίσει το υπεροξεινιτρικό και να αυξήσει το οξειδωτικό στρες<sup>(20)</sup>. Τα αντιοξειδωτικά όπως το Ν-ακετυλοκυστεΐνη (NAC), αφαιρούν αυτά τα ενεργοποιημένα μόρια οξυγόνου, οδηγώντας στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Αντιπροσωπευτικές μελέτες περιλαμβάνουν των Modazli και συν<sup>(21)</sup>, που τα επίπεδα στο πλάσμα και τον πλακούντα του μαλονδιαλδεΐδικού (δείκτης οξειδωτικού στρες), της γλουταθειόνης και σουπεροξειδάσης της δυσμουτάσης σε φυσιολογικές και προεκλαμπτικές έγκυες. Η μέση τιμή στο πλάσμα και τον πλακούντα του μαλονδιαλδεΐδικού ήταν σημαντικά υψηλότερες και της γλουταθειόνης και της υπεροξειδάσης της δυσμουτάσης σε φυσιολογικές και προεκλαμπτικές κύσεις. Τα επίπεδα του μαλονδιαλδεΐδικού στο πλάσμα και τον πλακούντα αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα επίπεδα της γλουταθειόνης και σουπεροξειδάσης της δυσμουτάσης μειώθηκαν σημαντικά με τις αυξήσεις της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Οι Orhan και συν<sup>(22)</sup> μέτρησαν στο μητρικό πλάσμα της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης, της εξαρτημένης από σελήνιο υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (Se-GPX), της δράσης της καταλάσης και των ενεργοποιημένων συστατικών του θειοβαρβιτουρικού οξέος (TBARS) στο τρίτο τρίμηνο και αμέσως μετά τον τοκετό. Η δραστηριότητα του ερυθροκυττάρου Se-GPX και των επιπέδων του TBARS υποδηλώνουν ότι το οξειδωτικό στρες ήταν αυξημένο στις προεκλαμπτικές γυναίκες. Οι Serdar και συν<sup>(23)</sup> εκτίμησαν τη λιπιδική και πρωτεϊνική οξείδωση και αντιοξειδωτική δράση στην προεκλαμψία έναντι των φυσιολογικών γυναικών. Οι λιπιδικές υπεροξειδάσες στον ορό, τον πλακούντα και το βασικό φθαρό

και τα πρωτεϊνικά ανθρακικά στοιχεία στον ορό ήταν σημαντικά αυξημένα, ενώ η βιταμίνη E και τα επίπεδα ολικής καροτίνης ήταν σημαντικά ελαττωμένα, ειδικά σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία σε σύγκριση με ελαφρά προεκλαμψία ή φυσιολογικές γυναίκες.

Οι συγκεντρώσεις του ψευδάργυρου στον ορό και τα λευκοκύτταρα<sup>(24)</sup> είναι μειωμένες σε γυναίκες με προεκλαμψία σε σύγκριση με φυσιολογικές γυναίκες. Η μειωμένη συγκέντρωση ψευδαργύρου μειώνει τη δραστηριότητα της σουπεροξειδικής δισμουτάσης και άρα μειώνουν την αντιοξειδωτική δράση<sup>(3)</sup>.

Οι Vaughan και Walsh<sup>(25)</sup> αξίωσαν ότι η υπερλιπιδαιμία και τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου στη μητέρα με προεκλαμψία, ίσως είναι υπεύθυνα για την αυξημένη πλακουντιακή παραγωγή των λιπιδικών υπεροξειδωσών και της θρομβοξάνης. Εξέθεσαν κυτταρική σειρά παρόμοια με τροφοβλάστη σε ένα συνδυασμό λινολεϊκού οξέος και ενός οξειδωτικού διαλύτη από υποξανθίνη, οξειδάση ξανθίνης και θεικού σιδήρου. Μετά από 6 ημέρες, η δραστηριότητα της σουπεροξειδικής δισμουτάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης ήταν σημαντικά μειωμένες σε σύγκριση με την έκθεση μόνο σε λινολεϊκό (κοντρόλ). Αυτά τα αποτελέσματα εξασθένισαν από τη δεφοροξαμίνη, μία χαμηλή ένωση σιδήρου, υποδηλώνοντας το ρόλο για το  $Fe^{++}$  στη μειωμένη δραστηριότητα. Επιπλέον, η αυξημένη έκκριση της θρομβοξάνης και της λιπιδικής υπεροξειδάσης παρατηρήθηκαν στην προεκλαμπτική ομάδα. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η μητρική υπερλιπιδαιμία και τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου μπορεί να ευθύνονται για το πλακουντιακό οξειδωτικό στρες και τις ανωμαλίες στα αντιοξειδωτικά και τη θρομβοξάνη. Αυτά τα δεδομένα χρειάζονται επιβεβαίωση. Εάν οι μεταβολές στο μεταβολισμό των λιπιδίων και/ή η διαπροφή στην εγκυμοσύνη επηρεάζουν την προεκλαμψία, είναι άγνωστο. Η υπερβολική υπεροξειδωση των πλακουντιακών λιπιδίων συσχετίστηκε με την πλακουντιακή παραγωγή του νεκρωτικού παράγοντα όγκου - άλφα (alpha-TNF), της ιντερλευκίνης-1 (IL1) και της ιντερλευκίνης-6 (IL6)<sup>(26)</sup>.

Η υπερπαραγωγή του alpha-TNF από τον πλακούντα μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων και να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα, ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και να οδηγήσει σε επακόλουθη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στην προεκλαμψία. Παισιφανείς μηχανισμοί συμπεριλαμβάνουν το μόριο κυτταρικής διασύνδεσης (VCAM), κυτταροκίνες και άλλους αγγειοδραστικούς παράγοντες. Η ακριβής αιτία και σχέση του alpha-TNF και της υπεροξειδωσης των λιπιδίων δεν έχει ακόμη καθορισθεί. Ελαττωματική διείσδυση της τροφοβλάστης και η ανάπτυξη των σπειροειδών αρτηριδίων μπορεί να είναι οι πρωταρχικοί διεγέρτες της υπεροξειδωσης

των λιπιδίων και της παραγωγής του alpha-TNF. Ο ρόλος του ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και του VCAM συζητούνται αργότερα.

#### Παράλληλες μελέτες στις νεφροαγγειακές παθήσεις

Η παρασπειραματική υπερπλασία (σύνδρομο Bartter) παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με τη φυσιολογική εγκυμοσύνη. Το σύνδρομο Bartter είναι μία σπάνια πάθηση νεφρικών σωληναρίων, η οποία περιλαμβάνει παρασπειραματική υπερπλασία, φυσιολογική αρτηριακή πίεση και δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό. Δεν αποτελεί μία μόνο διαταραχή, αλλά σύνολο σχετιζόμενων διαταραχών. Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον τρεις κλινικοί φαινότυποι: 1) το κλασικό σύνδρομο Bartter, 2) το υποασβεστιουρικό-υπομαγνησιαιμικό σύνδρομο Trichman και 3) το υπερασβεστιουρικό της κήσης (υπερπροσταγλανδικό σύνδρομο E). Η διαφορά από τη φυσιολογική κήση είναι η μεγάλη απώλεια καλίου και η αξιοσημείωτη υποκαλιαιμία. Σε αυτή την κατάσταση, υπάρχουν αυξήσεις της ρενίνης, αγγειοτενσίνης I και II. Αυξημένα επίπεδα προσταγλανδίνης E2 είναι επίσης χαρακτηριστικά του συνδρόμου.

Η αγγειοτενσίνη II μέσω του τύπου I (AT1) υποδοχέα, ενεργοποιεί το οξειδωτικό στρες. Τα αγγεία, το διάμεσο τμήμα, η παρασπειραματική συσκευή και ο άπω νεφρώνας εκφράζουν την νικοτιναμιδική αδενίνη δινουκλεοτιδική φωσφατάση (NADPH) οξειδάση, που ενεργοποιεί το ανιόν σουπεροξειδάσης, το οποίο αποτελεί σημαντικό συστατικό της αγγειοτενσίνης II που προκαλεί το οξειδωτικό στρες. Το γονίδιο του αγγειοτενσινογόνου ενεργοποιείται από τη δραστηριοποίηση του NF - Κάππα-B, που είναι ευαίσθητο στη μείωση του ρυθμού οξείδωσης, προκαλώντας θετική παλίνδρομη ρύθμιση και αύξηση της παραγωγής της αγγειοτενσίνης II. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων AT1 μπορεί να μειώσουν τη δράση της αγγειοτενσίνης II στο οξειδωτικό στρες, προστατεύοντας έτσι τους νεφρούς σε καταστάσεις με υπερπαραγωγή της αγγειοτενσίνης II<sup>(27)</sup>. Είναι πιθανό πως η αντίσταση στην υπέρταση λόγω αγγειοτενσίνης II στο σύνδρομο Bartter έχει παρόμοιους μηχανισμούς με τη φυσιολογική εγκυμοσύνη.

Το οξειδωτικό στρες στα αιμοφόρα αγγεία και το νεφρό στην υπέρταση, μπορεί να προκληθεί από αγγειοσπαστικούς μηχανισμούς, όπως το μπλοκάρισμα της συνθέσεως του νιτρικού οξέος και η ενεργοποίηση των υποδοχέων αγγειοτενσίνης I, II και θρομβοξάνης. Μπορεί να προκαλέσει αγγειοσύσπαση μέσω της απενεργοποίησης του νιτρικού οξέος και μέσω μηχανισμών ανεξάρτητων από τη συνθέση του νιτρικού οξέος, οι οποίοι περιλαμβάνουν αυξημένη παραγωγή της ενδοθηλίνης-1, του σουπεροξειδικού ανιόντος και του υπεροξειδίου του υδρογόνου στους λείους μύες των αγγειακών τοιχωμά-

των. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να συνοδεύει την υπέρταση σε πολλά μοντέλα, όπως την υπέρταση σε ποντίκι μετά από χορήγηση αγγειοτενσίνης II, τη νεφροαγγειακή υπέρταση, το μοντέλο δεοξυκορτικοστερόνης οξειδίου άλατος και την υπέρταση λόγω παχυσαρκίας. Στο νεφρό, το σουπεροξειδικό ανιόν ενεργοποιεί το NADPH που εκφράζεται στα αγγεία, στο διάμεσο τμήμα, στην παρασπειραματική συσκευή και στον άπω νεφρώνα<sup>(28)</sup>.

Οι μηχανισμοί που προκαλούν την πάθηση στο σύνδρομο Bartter δρουν παράλληλα με αυτούς της προεκλαμψίας. Οι Leung και συν<sup>(29)</sup> έδειξαν υπερέκφραση του πλακουντιακού mRNA για το υποτύπο AT<sup>(1)</sup> υποδοχέα, σε ασθενείς με προεκλαμψία. Επιπλέον, υπήρξε σημαντική ενεργοποίηση της έκφρασης από τον πλακούντα του αγγειοτενσινογόνου mRNA σε ασθενείς με προεκλαμψία. Υπήρξε επίσης υπερέκφραση του AT<sup>(1)</sup> υποδοχέα. Τα δεδομένα του δείχνουν πως η υπερέκφραση του πλακουντιακού συστατικού ρενίνης - αγγειοτενσίνης, κυρίως του υποδοχέα AT<sup>(1)</sup> στην συγγιτροφολλάστη, μπορεί να παίζει ένα παθοφυσιολογικό ρόλο σε ασθενείς με προεκλαμψία με τον ίδιο τρόπο όπως στο σύνδρομο Bartter. Η έναρξη της προεκλαμψίας πιθανολογείται πως είναι η μειωμένη μητροπλακουντιακή διάχυση, ως αποτέλεσμα της ανώμαλης διεύθυνσης της κυτταροτροφολλάστης στα σπειροειδή αρτηριόλια. Η πλακουντιακή ισχαιμία / υποξία πιστεύεται πως οδηγεί σε διάχυτη δυσλειτουργία του μητρικού αγγειακού ενδοθηλίου, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ενδοθηλίνης, θρομβοξάνης και σουπεροξειδάσης, σε διάχυτη αγγειακή ευαισθησία στο αγγειοτενσινογόνο II και σε μειωμένο σχηματισμό αγγειοδιαστολέων όπως το νιτρικό οξύ και προστακυκλίνη. Αποτελεί μυστήριο, με πιο τρόπο η πλακουντιακή ισχαιμία / υποξία προκαλεί μητρικές ενδοθηλιακές και αγγειακές ανωμαλίες.

Η αντιοξειδωτική ανεπάρκεια της προεκλαμψίας μπορεί να συνεχιστεί και πέραν της εγκυμοσύνης. Οι Ozan και συν<sup>(30)</sup> σύγκριναν την ολική αντιοξειδωτική κατάσταση (TAS) στις ημέρες 17-19 του εμμηνορρυσιακού κύκλου μητέρων με ιστορικό προεκλαμψίας, άποικων γυναικών 28 ετών. Η ολική TAS ήταν μη φυσιολογική στο 72% των γυναικών με προεκλαμψία και στο 35% των φυσιολογικών. Συμπεράναν πως η μειωμένη αντιοξειδωτική δυναμικότητα σε γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αποτελεί ένα παθοφυσιολογικό δρόμο που ενεργοποιείται από διαταραχή της αγγειογένεσης στις σπειροειδείς αρτηρίες. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί συνεχίζουν να αποτελούν θέμα προς διερεύνηση.

### Κλινικές μελέτες

Έχουν αναφερθεί μελέτες για το ρόλο του οξειδω-

τικού στρες στην παθοφυσιολογία της ενδοθηλιακής βλάβης της προεκλαμψίας. Επίσης, υπάρχουν μελέτες που έχουν στόχο να βελτιώσουν την αντιοξειδωτική ικανότητα της γυναίκας με κίνδυνο για εμφάνιση προεκλαμψίας. Είναι, όμως, πολύ αρχόμενες και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.

### ΒΙΤΑΜΙΝΗ C ΚΑΙ E

Η λογική της χορήγησης βιταμινών στηρίχθηκε σε μια μελέτη των Pressman και συν<sup>(31)</sup>, σε τυχαίοποιημένη μελέτη, όπου μελέτησαν 20 γυναίκες που λάμβαναν καθημερινά 400IU βιταμίνης E και 500mg βιταμίνης C, αρχίζοντας στις 35 εβδομάδες κύησης. Μελετήθηκαν με τη χρήση διατροφικού ερωτηματολογίου, η βιταμίνη C και E του πλάσματος και η βιταμίνη E των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Κατά τον τοκετό, υπολογίστηκαν οι συγκεντρώσεις στο μητρικό και εμβρυικό πλάσμα της βιταμίνης C και E, της βιταμίνης E στα ερυθρά αιμοσφαίρια μητέρας και εμβρύου και της βιταμίνης C στο αμνιακό υγρό. Στο μητρικό πλάσμα, τα επίπεδα της βιταμίνης E ήταν αυξημένα στις γυναίκες υπό αγωγή. Δεν υπήρξε καμία μεταβολή στα μητρικά επίπεδα της βιταμίνης C. Οι συγκεντρώσεις της C στο μητρικό πλάσμα, κατά τον τοκετό, ήταν παρόμοιες με αυτές του αμνιακού υγρού. Παρομοίως, η βιταμίνη E του μητρικού πλάσματος στον τοκετό ήταν παρόμοιες με του αμνιακού υγρού.

Σε μια από τις πιο σημαντικές κλινικές μελέτες, οι Chappell και συν<sup>(32)</sup> διενήργησαν μια τυχαίοποιημένη, με χρήση πλασέμπο, μελέτη των αντιοξειδωτικών βιταμινών με στόχο την πρόληψη εμφάνισης της προεκλαμψίας. Οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας ή με παθολογικό ντόπλερ μητριάων αρτηριών στο δεύτερο τρίμηνο (18-22 εβδομάδες κύησης), βρέθηκε ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση προεκλαμψίας. Στις γυναίκες υψηλού κινδύνου δόθηκε βιταμίνη C (1000mg την ημέρα) και βιταμίνη E (400mIU την ημέρα) ή πλασέμπο. Στις γυναίκες με παθολογικό ντόπλερ μητριάων, είχαν επαναληπτικό ντόπλερ στις 24 εβδομάδες. Οι γυναίκες με φυσιολογική τη δεύτερη εξέταση δεν θεωρούνταν πλέον υψηλού κινδύνου. Αντίθετα, αυτές με το παθολογικό ντόπλερ συνέχισαν να παίρνουν τη θεραπευτική αγωγή έως τον τοκετό. Λόγω του τρόπου της μελέτης, 123 από τις 283 (43%) των γυναικών δεν συνέχισαν την αγωγή. Ως προεκλαμψία ορίστηκε η υπέρταση με πρωτεϊνουρία πρωτοεμφανιζόμενη. Η μελέτη των δεδομένων κατέδειξε σχεδόν 60% μείωση στην εμφάνιση προεκλαμψίας (OR: 0,39, 95% διάστημα ασφάλειας CI:0,17-0,90), από 17% σε αυτές που πήραν αντιοξειδωτικά στο 8% σε γυναίκες που πήραν πλασέμπο. Όταν αναλύθηκαν τα δεδομένα των γυναικών μόνο που συνέχισαν τη μελέτη, η προστατευτική δράση των αντιοξειδωτικών συνεχίστηκε (OR: 0,24, 95% CI: 0,08-0,70), δείχνοντας μείωση κατά 76% στη συχνότητα

της προεκλαμψίας στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Οι γυναίκες με προεκλαμψία που τελείωσαν τη μελέτη έδειξαν μείωση στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, σε σύγκριση με τις φυσιολογικές γυναίκες που τελείωσαν τη μελέτη. Γυναίκες υπό αντιοξειδωτική αγωγή έδειξαν βιοχημική βελτίωση του οξειδωτικού στρες. Η τάση για πρόωρο τοκετό και χαμηλού βάρους νεογνά στις ασθενείς με προεκλαμψία χρειάζεται περισσότερη μελέτη.

Οι Chappell και συν, σε άλλη μελέτη<sup>(33)</sup>, παρατήρησαν ότι οι γυναίκες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας, που πήραν βιταμίνες C και E έδειξαν μείωση του οξειδωτικού στρες. Οι συγκεντρώσεις της β-επι-ισοπροσταγλανδίνης F (2 άλφα), της λεπτίνης και του ασκορβικού οξέος ήταν ίδιες στις γυναίκες υπό αντιοξειδωτική αγωγή υψηλού κινδύνου, με αυτές χαμηλού κινδύνου που δεν πήραν καμία αγωγή. Εάν αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιωθούν, θα υπάρξει σημαντική ωφέλεια σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για προεκλαμψία. Εντούτοις, όπως στην περίπτωση άλλων προγενέστερων μελετών, είναι αρκετά πρόωρο να προχωρήσουμε σε αυτού του είδους την αγωγή. Οι Beazley και συν<sup>(34)</sup> ανέφεραν μία τυφλή, με πλασέμπο - ελεγχόμενη μελέτη 109 ασθενών με χρόνια υπέρταση, πρώην προεκλαμπτικές, με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, ή πολλαπλή εγκυμοσύνη, που πήραν την ίδια θεραπεία. Παρατήρησαν πως δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ του θεραπευτικού και του κοντρόλ γρουπ, στη συχνότητα της προεκλαμψίας (17,3% έναντι 18,8%) ή για την ολική αντιοξειδωτική κατάσταση, ή τα επίπεδα του 8-ισοπροστανίου μεταξύ των ασθενών που συμπλήρωσαν τη μελέτη. Εντούτοις, οι συγγραφείς παραδέχονται πως η μελέτη δεν ήταν ισχυρή και πως σταμάτησε πρόωρα, η μελέτη αμφισβητεί τα αποτελέσματα της Chappell και προτείνει πως οι μελέτες πρέπει να έχουν πάνω από 1000 ασθενείς.

#### ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Οι γυναίκες που ήδη παρουσιάζουν προεκλαμψία έχουν πολύ μικρή βελτίωση με τη χορήγηση βιταμίνης E. Σε μικρή μη τυχαιοποιημένη, μη τυφλή μελέτη, οι Stratta και συν<sup>(35)</sup> μελέτησαν 36 προεκλαμπτικές ασθενείς ώστε να εκτιμήσουν την επίδραση της βιταμίνης E (100-300mg/d) στο έμβryo και τη μητέρα. Η νεογνική θνησιμότητα ήταν παρόμοια σε 14 ασθενείς που θεραπεύτηκαν συμβατικά και με βιταμίνη E από το στόμα (35%) και σε 22 ασθενείς με μόνο συμβατική θεραπεία (36%). Συμπέραναν πως με αυτές τις δόσεις και στην περίπτωση ήδη εγκατεστημένης νόσου, η βιταμίνη E δεν βελτιώνει την εμβρυική θνησιμότητα σε σοβαρή προεκλαμψία. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν οι Γκουλμεζόγλου και συν<sup>(36)</sup> σε τυχαιοποιημένη μελέτη 56 γυναικών με πρόωμη έναρξη σοβαρής προεκλαμψίας

υπό θεραπεία με βιταμίνη E ή πλασέμπο. Δεν υπήρχε διαφορά στην ηλικία τερατισμού της κύησης, τη συχνότητα της εκλαμψίας ή τις μετρήσεις της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων.

#### ΑΛΛΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

##### Λικοπένη

Η λικοπένη είναι ένα διαιτητικό καροτονοειδές με αντιοξειδωτική δράση. Οι Yamini και συν<sup>(37)</sup> έδειξαν πως η χορήγηση βήτα-καροτίνης στην εγκυμοσύνη θα αυξήσει τα επίπεδά της στο μητρικό ορό. Ελεγχόμενες μελέτες περιστατικών απέτυχαν να αποδείξουν τη σχέση μεταξύ προεκλαμψίας και λικοπένης. Εντούτοις, οι Sharma και συν<sup>(38)</sup> διενήργησαν προοπτική μελέτη, τυχαιοποιημένη με 251 πρωτότοκες γυναίκες που έλαβαν από το στόμα λικοπένη (2mg δύο φορές ημερησίως, αρχίζοντας στις 16-20 εβδομάδες) ή πλασέμπο. Οι γυναίκες που έλαβαν λικοπένη παρουσίασαν λιγότερες φορές προεκλαμψία (8,6% έναντι 17,7% και P <0,05).

##### Ψευδάργυρος

Δύο τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με πλασέμπο, μελέτες εκτίμησαν τη χορήγηση ψευδαργύρου για την πρόληψη της προεκλαμψίας. Οι Mahomed και συν<sup>(39)</sup> (n=492) και οι Jonsson και συν<sup>(40)</sup> (n=1206) τυχαιοποίησαν χαμηλού κινδύνου γυναίκες που πήραν ψευδάργυρο (44mg ημερησίως) ή πλασέμπο. Δεν υπήρχε διαφορά στην εμφάνιση της προεκλαμψίας μεταξύ των δύο εβδομάδων.

##### Σελήνιο

Το σελήνιο είναι σημαντικό στο μεταβολισμό της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και την απομάκρυνση κυτταρικών υπεροξειδασών, δηλαδή έχει αντιοξειδωτική δράση. Το σελήνιο του ορού που παράγεται σε προεκλαμπτικές γυναίκες συγκρίθηκε με τις συγκεντρώσεις στις φυσιολογικές γυναίκες<sup>(16)</sup>. Οι Rayman και συν<sup>(41)</sup> μέτρησαν τις συγκεντρώσεις του σεληνίου σε γυναίκες με προεκλαμψία και σε φυσιολογικές γυναίκες. Έδειξε ότι μειωμένο σελήνιο παρατηρείται πριν την έναρξη της προεκλαμψίας. Ο Beijing<sup>(42)</sup> τυχαιοποίησε 52 γυναίκες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας, με χορήγηση 1000mg ημερησίως υγρού σεληνίου ή πλασέμπο για 6 με 8 εβδομάδες, σε προχωρημένη εγκυμοσύνη. Υπήρξε μειωμένη συχνότητα υπερτασικής νόσου κύησης από 22,7% στο 7,7% στην ομάδα με θεραπεία. Τα αποτελέσματα δεν ήταν ξεκάθαρα.

##### Μαγνήσιο

Τοθεικό μαγνήσιο είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της εκλαμψίας. Το μαγνήσιο έχει προστατευτική δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι ξεκάθαρος, πιστεύεται πως σχετίζεται με την υπεροξει-

δωση των λιπιδίων. Υπάρχουν αποδείξεις, επιπέδου L, ότι το ενδοφλέβιο / ενδομυϊκό μαγνήσιο μειώνει την εκλαμψία σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία. Εντούτοις, δύο τυχαιοποιημένες, με πλάσματο, μελέτες 968 γυναικών εξέτασαν τη χορήγηση από το στόμα μαγνησίου προφυλακτικά κατά τη διάρκεια της κύησης. Το αποτέλεσμα ήταν το ίδιο και στις δύο ομάδες<sup>(42)</sup>.

## ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΑ

### Νικοτίνη

Πρόσφατη μετανάλυση έδειξε πως υπάρχει προστατευτική δράση του καπνίσματος έναντι της προεκλαμψίας<sup>(43)</sup>. Στην ανάλυση 833, 794 εγκυμοσυνών, ο σχετικός κίνδυνος προεκλαμψίας ήταν 0,68 (95% CI: 0,67-0,69). Υπάρχουν πάνω από 4000 χημικά συστατικά στα τσιγάρα. Η νικοτίνη έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, ενεργοποιώντας την παραγωγή του νιτρικού οξέος και την ανεύρεση των ελεύθερων ριζών στα επιθηλιακά κύτταρα. Δεν υπάρχουν μελέτες με χορήγηση νικοτίνης, ίσως λόγω του κινδύνου αύξησης των εμβρύων με υπολειπόμενη ανάπτυξη λόγω της νικοτίνης.

### Συνένζυμο Q

Το συνένζυμο Q είναι ένα ισχυρό μιτοχονδριακό αντιοξειδωτικό, με αντιπερτασική δράση. Οι Teran και συν<sup>(5)</sup> μελέτησαν τη συγκέντρωση του συνενζύμου Q10 στη φυσιολογική εγκυμοσύνη και την προεκλαμψία. Μελετήθηκαν 18 έγκυες, 12 γυναίκες με προεκλαμψία και 22 μη έγκυες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του συνενζύμου Q10 ήταν πολύ υψηλότερες σε φυσιολογικές εγκυμοσύνες (μέση τιμή = 1,08, σταθερό σφάλμα από το μέσο SEM=0,08μmol/L; P <0,005) σε σύγκριση με μη έγκυες (μέση τιμή = 0,86 SEM=0,16μmol/L) και τις γυναίκες με προεκλαμψία (μέση τιμή = 0,7 SEM=0,03μmol/L; P <0,0001). Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν πως στην προεκλαμψία, υπάρχει σημαντική μείωση του συνενζύμου Q10 στο πλάσμα, σε σχέση με φυσιολογικές έγκυες γυναίκες και με μη έγκυες. Δεν έχουν δημοσιευθεί προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες χορήγησης του συνενζύμου Q στην εγκυμοσύνη.

### Μελατονίνη

Η μελατονίνη είναι ισχυρός ανιχνευτής των ριζών ελεύθερων οξυγόνου και προστατεύει τον οργανισμό από την οξειδωτική μιτοχονδριακή βλάβη στον πλακούντα, εμποδίζοντας την εξαρτώμενη από το NADPH λιπιδική υπεροξειδωση. Οι συγκεντρώσεις στον ορό την μελατονίνης είναι μειωμένες σε γυναίκες με σοβαρή προεκλαμψία σε σχέση με φυσιολογικές γυναίκες. Όταν η μελατονίνη χορηγείται, υπάρχει μείωση της δράσης της υπεροξειδάσης, υποδηλώνοντας πως η προσθήκη μελατονίνης ίσως έχει απευθείας πλακουντιακή

αντιοξειδωτική δράση. In vitro μελέτες δείχνουν πως η μελατονίνη προστατεύει έναντι της οξειδωτικής μιτοχονδριακής βλάβης<sup>(44)</sup>. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες όμως μελέτες.

### Summary

*Karagiannis V, Karagiannis TV, Paisios N  
Antioxidants: new developments in preeclampsia  
Hellen Obstet Gynecol 18(1): 47-55, 2006*

There is increasing evidence that oxidative stress is an important contributing factor to the pathogenesis of preeclampsia, in part, as a result of an overabundance of reactive oxygen substances. The consequence of an overproduction of ROS can be observed as increased levels of markers of oxidative stress such as lipid peroxides. Pregnant women affected by preeclampsia have abnormal ROS production, abnormal antioxidant defenses, and increased placental lipid peroxidation that contribute to endothelial dysfunction and the multisystemic pathology of preeclampsia.

At this point in time, trials of antioxidant therapy used before the onset of preeclampsia in an attempt to decrease its frequency must be considered to be in their infancy. The stunning success noted in the Chapell et al trial must be viewed cautiously. We await the results of ongoing trials of vitamin E and vitamin C supplementation with great anticipation.

**Key words:** *Preeclampsia, oxidative stress, antioxidants, vitamine C, vitamine E, Lycopene, Zinc, Magnesium, Nicotine.*

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Walker JJ. Antioxidants and inflammatory cell response in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16:47-55.
2. Saeed SA, Mitchell MD. Conversion of arachidonic acid to lipoxygenase products by human fetal tissues. *Biochem Med* 1983; 30:322-327.
3. Thakur S, Gupta N, Kakkar P. Serum copper and zinc concentrations and their relation to superoxide dismutase in severe malnutrition. *Eur J Pediatr* 2004; (e-pub prior to publication).
4. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, et al. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003; 107:2342-2347.
5. Teran E, Racines-Orbe M, Vivero S, et al. Preeclampsia is associated with a decrease in plasma coenzyme Q10 levels. *Free Radic Biol Med* 2003;

- 35:1453-1456.
6. Okatani Y, Wakatsuki A, Shinohara K, et al. Melatonin protects against oxidative mitochondrial damage induced in rat placenta by ischemia and reperfusion. *J Pineal Res* 2001; 31:173-178.
  7. Arikan S, Konukoglu D, Arikan C, et al. Lipid peroxidation and antioxidant status in maternal and cord blood. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51:145-149.
  8. Burlingame JM, Esfandiari N, Sharma RK, et al. Total antioxidant capacity and reactive oxygen species in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2003; 101:756-761.
  9. Takehara Y, Yoshioka T, Sasaki J. Changes in the levels of lipoperoxide and antioxidant factors in human placenta during gestation. *Acta Med Okayama* 1990; 44:103-111.
  10. Mihailovic M, Cvetkovic M, Ljubic A, et al. Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid. *Biol Trace Elem Res* 2000; 73:47-54.
  11. Morris JM, Gopaul NK, Endresen MJ, et al. Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1195-1199.
  12. Rayman MP, Abou-Shakra FR, Ward NI, et al. Comparison of selenium levels in pre-eclamptic and normal pregnancies. *Biol Trace Elem Res* 1996; 55:9-20.
  13. Gratacos E, Casals E, Deulofeu R, et al. Serum and placental lipid peroxides in chronic hypertension during pregnancy with and without superimposed preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1999; 18:139-146.
  14. Akyol D, Mungan T, Gorkemli H, et al. Maternal levels of vitamin E in normal and preeclamptic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263:151-155.
  15. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, et al. Preeclampsia and antioxidant nutrients: decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:150-157.
  16. Rayman MP, Abou-Shakra FR, Ward NI, et al. Comparison of selenium levels in pre-eclamptic and normal pregnancies. *Biol Trace Elem Res* 1996; 55:9-20.
  17. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:563-566.
  18. Williams MA, Woelk GB, King IB, et al. Plasma carotenoids, retinol, tocopherols, and lipoproteins in preeclamptic and normotensive pregnant Zimbabwean women. *Am J Hypertens* 2003; 16:665-672.
  19. Aksoy H, Taysi S, Altinkaynak K, et al. Antioxidant potential and transferrin, ceruloplasmin, and lipid peroxidation levels in women with preeclampsia. *J Investig Med* 2003; 51:284-287.
  20. Radi R, Beckman JS, Bush KM, et al. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 1991; 288:481-487.
  21. Madazli R, Benian A, Aydin S, et al. The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in pre-eclampsia. *Obstet Gynaecol* 2002; 22:477-480.
  22. Orhan H, Onderoglu L, Yucel A, et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in complicated pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 267:189-195 [c-pub October 15, 2002].
  23. Serdar Z, Gur E, Colakoethullary M, et al. Lipid and protein oxidation and antioxidant function in women with mild and severe preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268:19-25.
  24. Mahomed K, Williams MA, Woelk GB, et al. Leukocyte selenium, zinc, and copper concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Biol Trace Elem Res* 2000; 75:107-118.
  25. Vaughn JS, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21:205-223.
  26. Anim-Nyame N, Gamble J, Sooranna SR, et al. Microvascular permeability is related to circulating levels of tumour necrosis factor-alpha in preeclampsia. *Cardiovasc Res* 2003; 58:162-169.
  27. Agarwal R, Campbell RC, Warnock DG. Oxidative stress in hypertension and chronic kidney disease: role of angiotensin II. *Semin Nephrol* 2004; 24:101-114.
  28. Wilcox CS. Reactive oxygen species: roles in blood pressure and kidney function. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4:160-166.
  29. Leung PS, Tsai SJ, Wallukat G, et al. The upregulation of angiotensin II receptor AT(1) in human preeclamptic placenta. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 184:95-102.
  30. Ozan H, Ilcol Y, Kimya Y, et al. Plasma anti-oxidant status and lipid profile in non-gravida women with a history of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2002; 28:274-279.
  31. Pressman EK, Cavanaugh JL, Mingione M, et al. Effects of maternal antioxidant supplementation on maternal and fetal antioxidant levels: a randomized, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;



- 189:1720-1725.
32. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:810-816.
  33. Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, et al. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:777-784.
  34. Beazley D, Ahokas R, Livingston J, et al. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:520-521.
  35. Stratta P, Canavese C, Porcu M, et al. Vitamin E supplementation in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37:246-249.
  36. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MM. Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:689-696.
  37. Yamini S, West KP Jr, Wu L, et al. Circulating levels of retinol, tocopherol and carotenoid in Nepali pregnant and postpartum women following long-term beta-carotene and vitamin A supplementation. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55:252-259.
  38. Sharma JB, Kumar A, Malhotra M, et al. Effect of lycopene on pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81:257-262.
  39. Mahomed K, Williams MA, Woelk GB, et al. Leukocyte selenium, zinc, and copper concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Biol Trace Elem Res* 2000; 75:107-118.
  40. Jonsson B, Hauge B, Larsen MF, et al. Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomised controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:725-729.
  41. Rayman MP, Bode P, Redman CW. Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1343-1349.
  42. Sibai BM, Villar MA, Bray E. Magnesium supplementation during pregnancy: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:115-119.
  43. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, et al. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1026-1035.
  44. Okatani Y, Wakatsuki A, Shinohara K, et al. Melatonin protects against oxidative mitochondrial damage induced in rat placenta by ischemia and reperfusion. *J Pineal Res* 2001; 31:173-178.