

*Ο ρόλος της βιταμίνης D και αγγειογενετικών δεικτών στην εκδήλωση υπερτασικών διαταραχών της κύησης

**Ο. Παπαζάχου
Ν. Παναγοπούλου
Θ. Μακρής**

**Ι. Δήμα
Κ. Θωμόπουλος**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές στην κύηση είναι συχνές και αποτελούν κύριες αιτίες μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αξιόπιστοι δείκτες πρόγνωσης αλλά και πρόληψης της προεκλαμψίας είναι πολύτιμοι στην κλινική πράξη. Η βιταμίνη D παίζει ρόλο στην φυσιολογική εξέλιξη της κύησης κυρίως προάγοντας την αγγειογένεση. Χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D (έλλειψη ή ανεπάρκεια) στην αρχή ή το μέσο της εγκυμοσύνης σχετίζονται με αυξημένη εμφάνιση προεκλαμψίας. Η χορήγηση βιταμίνης D ως μέσο πρόληψης προεκλαμψίας μοιάζει να έχει κάποια χρησιμότητα σε αρκετές μετα-αναλύσεις αλλά είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες προοπτικές μελέτες για την καθιέρωσή της στην κλινική πράξη. Η διαταραχή της αγγειογένεσης και η παθολογική πλακουντοποίηση είναι κεντρικός μηχανισμός ανάπτυξης προεκλαμψίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων όπως ο sFlt-1 (soluble fms like tyrosine kinase 1) και μείωση των αγγειογενετικών όπως ο PlGF (Placental Growth Factor). Οι δείκτες αυτοί αποτελούν αξιόπιστους προγνωστικούς δείκτες προεκλαμψίας με τον λόγο τους (sFlt-1 / PlGF) <38 να αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού σοβαρής προεκλαμψίας για την εβδομάδα μετά τη μέτρηση του. Ο συνδυασμός των επιπέδων D3 και του λόγου sFlt-1 / PlGF παρέχει καλύτερη πρόγνωση για εμφάνιση σοβαρής προεκλαμψίας σε σύγκριση με καθένα μεμονωμένα.

Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, βιταμίνη D, sFlt-1, PlGF

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης είναι το συνηθέστερο ιατρικό πρόβλημα της εγκυμοσύνης με επίπτωση 5%-10%. Αποτελούν κύρια αιτία μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας¹⁻⁴.

Έτσι καθίσταται κρίσιμη η διερεύνηση αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών που θα συμβάλλουν στην πρόληψη αλλά και έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση της εξέλιξης των υπερτασικών διαταραχών της κύησης.

Η βιταμίνη D αυξάνεται φυσιολογικά στην εγκυ-

μοσύνη και παίζει σημαντικό ρόλο από τα πρώτα στάδια συμβάλλοντας στην πλακουντοποίηση⁵.

Η έλλειψη βιταμίνης D είναι αρκετά συχνή στην εγκυμοσύνη και εμπλέκεται σε μαιευτικές επιπλοκές⁶.

Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί για τη διαφαινόμενη πιθανή συσχέτιση μεταξύ έλλειψης βιταμίνης D και εμφάνισης προεκλαμψίας⁷.

Στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της προεκλαμψίας εμπλέκονται διάφοροι αγγειοδραστικοί παράγοντες. Συγκεκριμένα οι αγγειογενετικοί παράγοντες PlGF και VEGF είναι μειωμένοι, ενώ οι

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης. Καρδιολογικό Τμήμα, Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, ΓΝΜ «Ελένα Βενιζέλου»

✉ **Αλληλογραφία:** Ουρανία Παπαζάχου • Πλατεία Έλενας Βενιζέλου 2, 11521, Αθήνα • Τηλ.: 6944640290 • E-mail: ranpapaza@yahoo.gr

αντιαγγειογενετικοί παράγοντες όπως ο sFlt-1 είναι αυξημένοι, γεγονός που σχετίζεται με την παθολογική πλακουντοποίηση που είναι η βασική διαταραχή της προεκλαμψίας⁸.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα διερευνήσουμε την συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D και των PIGF και sFlt-1 με την εμφάνιση προεκλαμψίας, τόσο σε καθένα ξεχωριστά όσο και τον συνδυασμό τους.

ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η ταξινόμηση των υπερτασικών διαταραχών της κύησης^{1,2} περιλαμβάνει τις παρακάτω κατηγορίες

- **Προϋπάρχουσα υπέρταση:** προηγείται της εγκυμοσύνης ή εμφανίζεται πριν την 20^η εβδομάδα και συνήθως παραμένει και μετά την 6^η εβδομάδα λοχείας
- **Υπέρταση κύησης:** εμφανίζεται μετά την 20^η εβδομάδα και συνήθως αποκαθίσταται μετά την 6^η εβδομάδα λοχείας
- **Προϋπάρχουσα υπέρταση που επιπλέκεται με υπέρταση κύησης με πρωτεϊνουρία**
- **Υπέρταση που δεν μπορεί να κατηγοριοποιηθεί πριν τον τοκετό:** πρώτη μέτρηση μετά την 20^η εβδομάδα, επιβεβαίωση της διάγνωσης μετά την 6^η εβδομάδα λοχείας

Οι επιπλοκές τους εκτός από την προεκλαμψία περιλαμβάνουν σύνδρομο που εμφανίζονται αποκλειστικά στην εγκυμοσύνη όπως εκλαμψία και σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), και άλλες μητρικές και εμβρυϊκές επιπλοκές όπως νεφρική δυσλειτουργία, πνευμονικό οίδημα, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρος τοκετός, αυξημένη μητρική θνησιμότητα⁹, ενώ έχουν επίσης συσχετιστεί με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα της μητέρας αλλά και του παιδιού¹⁰⁻¹².

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΥΗΣΗΣ

Η παθοφυσιολογία των υπερτασικών διαταραχών της κύησης είναι πολύπλοκη και δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένη.

Περιλαμβάνει εκτός από τη βασική διαταραχή που είναι η παθολογική ανάπτυξη του πλακούντα και γενετικούς παράγοντες¹³, ασυμβατότητα μητρικών-εμβρυϊκών ιστών¹⁴, βλάβη ενδοθηλίου¹⁵ και διαταραχές του συστήματος πήξης-ινωδόλυσης¹⁶.

Η διαταραχή του πλακούντα εξελίσσεται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο υπάρχει παθολογική πλα-

κουντοποίηση νωρίς στο πρώτο τρίμηνο και στο δεύτερο στάδιο συμβαίνει το «μητρικό» σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υπέρταση της μητέρας και μπορεί να συνοδεύεται από την πολυοργανική διαταραχή της προεκλαμψίας και των επιπλοκών της¹⁷.

Η μητροπλακουντιακή ισχαιμία του 1^{ου} σταδίου φαίνεται ότι οδηγεί στις διαταραχές του 2^{ου} σταδίου. Για τον μηχανισμό του 1^{ου} σταδίου υπάρχουν αρκετές θεωρίες όπως το οξειδωτικό στρες, υπέρταση παθολογικών natural killer κυττάρων και άλλοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η κατάληξη μοιάζει να είναι η έκλυση τοξικών ουσιών στην κυκλοφορία της μητέρας που οδηγούν σε φλεγμονή με αύξηση των κυτταροκινών IL-1β, IL-6 και IL-8 και άλλων δεικτών φλεγμονής¹⁸⁻²⁰, βλάβη ενδοθηλίου και τελικά στο σύνδρομο του 2^{ου} σταδίου.

Φαίνεται ότι στα αρχικά στάδια υπάρχει μια πάλη ανάμεσα σε αγγειογενετικούς και αντιαγγειογενετικούς μηχανισμούς που αν καταλήξει σε παθολογική αναδιαμόρφωση των σπιροειδών αρτηριών και ατελή διεύδυση της τροφοβλάστης, οδηγεί σε υποάρδευση και υποξία του πλακούντα με ακόλουθη έκλυση αντιαγγειογενετικών δεικτών στη μητρική κυκλοφορία²¹⁻²³.

Αυτός ο μηχανισμός ισχύει κυρίως για την πρόιμη προεκλαμψία που εμφανίζεται πριν την 34^η εβδομάδα. Στην όψιμη προεκλαμψία συνήθως η πλακουντοποίηση είναι φυσιολογική και το πρόβλημα έγκειται σε αυξημένες εμβρυοπλακουντιακές ανάγκες που δεν μπορούν να καλυφθούν με αποτέλεσμα την αντίδραση του πλακούντα που οδηγεί σε προεκλαμψία²⁴.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Οι μείζονες και ελάσσονες παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας^{1,2} παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Σοβαρός κίνδυνος	Μέτριος κίνδυνος
Ένα από τα παρακάτω Αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο Χρόνια ΑΥ Νεφρική νόσος Διαβήτης τύπου Ι ή ΙΙ	> ένα από τα παρακάτω Πρωτοτόκος Πολύδυμη κύηση Ηλικία >40 Παχυσαρκία (BMI >35 στην πρώτη επίσκεψη) Οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης κύησης Διάστημα από προηγούμενη εγκυμοσύνη >10 έτη

Υπάρχουν και παράγοντες που δεν έχουν ενσωματωθεί ακόμη στις ευρωπαϊκές οδηγίες όπως η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, και ιδίως κάποιες από τις μεθόδους όπως η μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου και η δωρεά γαμετών²⁵⁻²⁷, και η νυκτερινή υπέρταση²⁸ ή βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση όπως η υπερτριγλυκεριδαιμία²⁹, η υποθυροξιναιμία³⁰, δηλαδή η μείωση της FT4 με φυσιολογική TSH, στο πρώτο μισό της εγκυμοσύνης και τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D.

BITAMINΗ D

Το σύμπλεγμα της βιταμίνης D είναι μια ομάδα λιποδιαλυτών σεκο-στεροειδών που περιλαμβάνουν την D3 (cholecalciferol) και την D2 (ergocalciferol). Και οι δύο μπορούν να προσληφθούν διαιτητικά αλλά η D3 παράγεται και φωτοχημικά στο δέρμα από την χοληστερόλη, πρώτα μετατρέπόμενη σε καλσιδιόλη (25-OH-D3) στο ήπαρ και μετά στην ενεργό μορφή της, την καλσιτριόλη [25-(OH)₂-D3]³¹.

Ο ρόλος της βιταμίνης D είναι γνωστός στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στον μεταβολισμό των οστών μέσω δράσης στα οστά, στο έντερο και τους νεφρούς. Τελευταία όμως έχει δημιουργηθεί μεγάλο ενδιαφέρον για τις μη κλασικές δράσεις της, όπως η ρύθμιση παραγωγής ορμονών, ανοσολογική λειτουργία και κυτταρικός πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση³².

Ιδιαίτερη σημασία έχει και η δράση της στη λειτουργία του ενδοθηλίου (αποκατάσταση βλαβών) και την αγγειογένεση και υπάρχουν ενδείξεις ότι η έλλειψή της σχετίζεται με την παθογένεση καρδιαγγειακών νοσημάτων και αρτηριακής υπέρτασης³³⁻³⁵.

BITAMINΗ D ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι μη κλασικές δράσεις της D3 είναι σημαντικές στην εγκυμοσύνη, όπως φαίνεται από μελέτες που έχουν ερευνήσει τον ρόλο της στην παραγωγή ορμονών της κύησης και την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την πλακουντοποίηση^{36,37}.

Επίσης ο υποδοχέας της D3 και το ένζυμο 1-α-υδροξυλάση που μετατρέπει την 25-OH-D3 στην ενεργό μορφή της 25-(OH)₂-D3, εκφράζονται σε υψηλό βαθμό στον πλακούντα, πράγμα που υποδηλώνει συμμετοχή της D3 στο μητρικό-εμβρυϊκό περιβάλλον³⁸.

Φυσιολογικά στην εγκυμοσύνη τα επίπεδα της D3 αυξάνονται³⁹.

Η δράση της σχετίζεται με την εμφύτευση, την

διείδωση του πλακούντα⁴⁰ και την αγγειογένεση μέσω του VEGF^{5,41}, αλλά και στην έκφραση ορμονών όπως η hCG (human Chorionic Gonadotropine), η hPL (human Placental Lactogen), η εστραδιόλη και η προγεστερόνη, και εμποδίζει την απόρριψη του εμβρύου^{36,37,42,43}.

Η έλλειψη της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη είναι αρκετά συχνή (8%-70%) ανάλογα με το χρώμα του δέρματος και την έκθεση στον ήλιο⁴⁴⁻⁴⁷.

Ολοένα και αυξανόμενα δεδομένα δείχνουν ότι η έλλειψη βιταμίνης D εμπλέκεται σε μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές όπως προεκλαμψία⁷, διαβήτης κύησης⁴⁸, κατάθλιψη λοχείας, ελλειποβαρή νεογνά και πρόωρο τοκετό καθώς και αναπνευστικά προβλήματα στην παιδική ηλικία του νεογνού⁴⁹⁻⁵³.

Η δράση της βιταμίνης D στον πλακούντα θα μπορούσε να συνδέεται με τον κεντρικό παθογενετικό ρόλο του στην εμφάνιση προεκλαμψίας.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει σχετισθεί με εμφάνιση προεκλαμψίας σε αρκετές μελέτες παρατήρησης και μετααναλύσεις^{7,54-60}.

Υπάρχουν όμως και κάποιες μελέτες που δεν αναδεικνύουν κάποια συσχέτιση, ειδικά αν η δειγματοληψία γίνεται στο πρώτο τρίμηνο^{49,61-63}.

Η πιο πρόσφατη μεταανάλυση επιβεβαιώνει τη συσχέτιση έλλειψης ή ανεπάρκειας βιταμίνης D, στην αρχή ή το μέσο της εγκυμοσύνης, με εμφάνιση προεκλαμψίας⁷. Συμπεριέλαβε μεγάλο αριθμό πρόσφατων μελετών με έναν συνολικό αριθμό 25.530 γυναικών. Η σύγκριση έγινε όχι μόνο μεταξύ έλλειψης ή μη, αλλά μεταξύ έλλειψης (<20 ng/ml), ανεπάρκειας (20-30 ng/ml) και φυσιολογικών τιμών (>30 ng/ml) βιταμίνης D. Γυναίκες με έλλειψη βιταμίνης D είχαν υψηλότερη επίπτωση προεκλαμψίας σε σχέση με αυτές με ανεπάρκεια ή φυσιολογικά επίπεδα. Γυναίκες με ανεπάρκεια βιταμίνης D είχαν υψηλότερη επίπτωση προεκλαμψίας σε σχέση με αυτές με φυσιολογικά επίπεδα.

Η διαφαινόμενη ύπαρξη συσχέτισης έχει μεγάλο ενδιαφέρον καθώς η έλλειψη βιταμίνης D θα μπορούσε να είναι ένας τροποποιησιμος παράγοντας κινδύνου για προεκλαμψία, ενώ προς το παρόν η μόνη αναγνωρισμένη προληπτική θεραπεία σε γυναίκες υψηλού κινδύνου είναι η χορήγηση ασπιρίνης. Το ερευνητικό ενδιαφέρον για την πρόληψη της προεκλαμψίας είναι μεγάλο με τα δεδομένα να είναι αρνητικά για παράγοντες όπως η βιταμίνη E και C⁶⁴ και ενθαρρυντικά για άλλους όπως η μεθορμίνη⁶⁵. Όσον αφορά στη βιταμίνη D μελέτη in

vitro έδειξε ότι αυξημένα επίπεδα βελτιώνουν την διεύθυνση της ανθρώπινης τροφοβλάστης, δράση που θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην πρόληψη της προεκλαμψίας⁶⁶.

Επίσης όλες οι δράσεις της βιταμίνης D που προαναφέραμε όπως αγγειογένεση, αποκατάσταση βλαβών ενδοθηλίου, έλεγχος της υπέρτασης και ανοσοτροποποιητική δράση, ευνοούν την πρόληψη προεκλαμψίας⁶⁷.

Πράγματι, υπάρχουν ενθαρρυντικά στοιχεία για την χορήγηση βιταμίνης D στην πρόληψη όπως φαίνεται από αρκετές μελέτες και μετα-αναλύσεις⁶⁸⁻⁷¹ αλλά υπάρχει και μια μετα-ανάλυση που δεν αποδεικνύει σημαντικό όφελος από τη χορήγησή της⁷².

Την απάντηση πρέπει να δώσουν μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες που θα διευκρινίσουν ερωτήματα όπως ποια επίπεδα βιταμίνης D θεωρούνται χαμηλά σε κάθε φάση της εγκυμοσύνης, ποια είναι τα επιθυμητά επίπεδα που ωφελούν στην πρόληψη προεκλαμψίας και ποια δοσολογία είναι αποτελεσματική.

ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η αγγειογένεση είναι βασική διαδικασία της πλακουντοποίησης και η διαταραχή της εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας και επομένως οι παράγοντες που προάγουν ή εμποδίζουν την αγγειογένεση πιθανώς αποτελούν δείκτες της διαταραχής. Όντως έχει αποδειχθεί ότι μια ομάδα προ-και αντι-αγγειογενετικών παραγόντων συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία και είναι προγνωστικοί δείκτες προεκλαμψίας.

Οι κύριοι παράγοντες που παίζουν ρόλο είναι οι VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) και PlGF (Placental Growth Factor) που προάγουν την αγγειογένεση και στην απέναντι πλευρά ο sFlt-1 (soluble fms like tyrosine kinase 1) που την αναστέλλει⁷³.

Σε γυναίκες με προεκλαμψία παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση του mRNA του υποδοχέα 1 του VEGF που είναι γνωστός και ως sFlt-1⁷⁴⁻⁷⁷ και ταυτόχρονα μειωμένη συγκέντρωση VEGF και PlGF⁷⁸.

Μειωμένα επίπεδα PlGF νωρίς στην εγκυμοσύνη συνεπάγονται πολύ αυξημένο κίνδυνο πρώιμης προεκλαμψίας⁷⁹.

Ο sFlt-1 είναι μια πρωτεΐνη που προσκολλάται στους VEGF και PlGF (στην περιοχή σύνδεσης του υποδοχέα τους) και έτσι εμποδίζει την αγγειογενετική δράση τους και δημιουργεί δυσλειτουργία του

ενδοθηλίου και αγγειοσύσπαση που μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και προεκλαμψία⁸⁰⁻⁸².

Εξωγενής χορήγηση sFlt-1 σε αρουραίους σε εγκυμοσύνη προκάλεσε υπέρταση, πρωτεϊνουρία και νεφρική βλάβη⁷⁴, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι ο sFlt-1 συμβάλλει στην παθογένεση της προεκλαμψίας.

Μια σημαντική παρατήρηση είναι πως η αύξηση των επιπέδων του sFlt-1 στη μητρική κυκλοφορία συμβαίνει περίπου 5 εβδομάδες πριν την εκδήλωση του κλινικού συνδρόμου της προεκλαμψίας⁸³.

Ειδικότερα ο λόγος sFlt-1/PlGF είναι αυξημένος σε γυναίκες που μετέπειτα αναπτύσσουν προεκλαμψία.

Συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη, γυναίκες με ύποπτα συμπτώματα αναγκάζονται να νοσηλευθούν μέχρι να αποκλειστεί η προεκλαμψία, ενώ αντίθετα παραβλέπονται άλλες που χρειάζεται να νοσηλευθούν, με πιθανές σοβαρές επιπτώσεις για τις ίδιες και το έμβρυο, ενώ θα μπορούσαν να επωφεληθούν από εντατικότερη παρακολούθηση και πιο άμεση αντιμετώπιση⁸⁴.

Αυτή τη δυνατότητα δίνει η μέτρηση ενός αξιόπιστου προγνωστικού δείκτη. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι ο λόγος sFlt-1/PlGF μικρότερος του 38 μπορεί (ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης) να αποκλείσει την εμφάνιση προεκλαμψίας, εκλαμψίας ή συνδρόμου HELLP για το διάστημα της επόμενης εβδομάδας μετά τη μέτρησή⁸⁵ του, και έχει ενσωματωθεί στις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση υπέρτασιων διαταραχών κύησης^{1,2}.

Αυξημένα επίπεδα sFlt-1 μετά την 33^η ως 36^η εβδομάδα συμβαδίζουν με την μείωση του PlGF και είναι φυσιολογικό φαινόμενο⁸³.

Ένας ακόμη αντιαγγειογενετικός παράγοντας είναι η ενδογλίνη. Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μέρος του υποδοχέα TGF-β και παίζει ρόλο στην αγγειογένεση. Αυξάνει στην προεκλαμψία, συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, είναι δείκτης σοβαρής προεκλαμψίας και μειώνεται μετά τον τοκετό^{86,87}.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Δεδομένου του ρόλου των αγγειοδραστικών παραγόντων και της βιταμίνης D ξεχωριστά στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας, έχει διερευνηθεί και η προγνωστική αξία του συνδυασμού τους.

Οι Walentowicz-Sadlecka και συνεργάτες⁸⁸ χρησιμοποίησαν τον λόγο sFlt-1/25-OH-D3 ως παράγοντα κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης κύησης και προεκλαμψίας και κατέληξαν ότι ο δείκτης αυτός διευκολύνει τον εντοπισμό αυτών των διαταραχών.

Οι Chen και συνεργάτες⁸⁹ επίσης κατέγραψαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και υψηλά επίπεδα sFlt-1 σε γυναίκες που παρουσίαζαν προεκλαμψία. Στη σοβαρή προεκλαμψία τα επίπεδα βιταμίνης D ήταν χαμηλότερα και τα επίπεδα sFlt-1 υψηλότερα από ό,τι στην ήπια προεκλαμψία.

Οι Woodham και συνεργάτες⁹⁰ σε μια αξιολόγηση μελέτη κατέληξαν στο ότι ο συνδυασμός των επιπέδων βιταμίνης D, μετρημένων στην αρχή του 2^{ου} τριμήνου της εγκυμοσύνης, και του λόγου sFlt-1/PlGF, παρέχει καλύτερη πρόγνωση για εμφάνιση σοβαρής προεκλαμψίας σε σύγκριση με καθένα μεμονωμένα. Συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και αγγειοδραστικών παραγόντων δεν ανευρέθη σε αυτή τη μελέτη. Τέτοια συσχέτιση έχει αναδειχθεί μόνον in vitro⁹¹.

Η μελέτη ήταν σημαντική επειδή τα δείγματα ελήφθησαν νωρίς στην εγκυμοσύνη πριν την εμφάνιση κλινικών σημείων προεκλαμψίας και είχαν αποκλειστεί γυναίκες με άλλα νοσήματα που μπορεί να είχαν επηρεάσει τα επίπεδα των δεικτών. Η έλλειψη συσχέτισης ανάμεσα στα επίπεδα της D3 και των αγγειογενετικών δεικτών υποδεικνύει ότι οι δύο παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεση της προεκλαμψίας με ανεξάρτητο τρόπο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρόληψη και αντιμετώπιση της προεκλαμψίας είναι ένα σημαντικό κεφάλαιο στη μαιευτική παθολογία καθώς αφορά στη ζωή και την υγεία πολλών γυναικών και των νεογνών τους.

Μέχρι τώρα η μοναδική φαρμακευτική προληπτική παρέμβαση είναι χορήγηση ασπιρίνης ενώ η μοναδική θεραπεία είναι ακόμη ο τοκετός και αφαίρεση του πλακούντα.

Τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D, ο λόγος sFlt-1/PlGF και ο συνδυασμός τους που υπερέρχει, συμβάλλουν στον τομέα της καλύτερης πρόγνωσης. Αλλά και η προοπτική της χρήσης συμπληρώματος βιταμίνης D ως μέσου πρόληψης είναι ενθαρρυντική.

Είναι όμως απαραίτητο να γίνουν περισσότερες προοπτικές μελέτες για τη διαλεύκανση των μηχανισμών αυτής της συσχέτισης των υπερασισικών διαταραχών κύησης με τη βιταμίνη D και τους αγγειογενετικούς παράγοντες.

SUMMARY

O. Papazachou, I. Dima, N. Panagopoulou, K. Thomopoulos, T. Makris

The role of vitamin D and angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in the manifestation of hypertensive disorders in pregnancy

Arterial Hypertension 2022; 31: 180-187.

Hypertensive disorders in pregnancy are frequent and represent a major cause of maternal and neonatal morbidity and mortality. Reliable prognostic and preventive indices are valuable in clinical practice. Vitamin D plays a role in the physiology of pregnancy, mainly by promoting angiogenesis. Vitamin D insufficiency or deficiency in the beginning or the middle of pregnancy are related to increased incidence of preeclampsia. Vitamin D supplementation as a preventive measure of preeclampsia has shown some promising results in several metaanalyses but larger prospective trials are necessary for clinical implementation. The basic mechanism of preeclampsia involves inefficient placentation caused by incomplete remodeling of spiral arteries due to disturbed angiogenesis. This results in an increase of antiangiogenic factors as sFlt-1 (soluble fms like tyrosine kinase 1) and decrease of angiogenic factors as PlGF (Placental Growth Factor). These factors constitute reliable prognostic indices of preeclampsia. The ratio of sFlt-1/PlGF is of special importance since a value of less than 38 is a criterion of ruling out severe preeclampsia for the week after its measurement. The combination of Vitamin D level and sFlt-1/PlGF ratio is a better predictor of preeclampsia than either marker alone.

Key-words: gestational hypertension, preeclampsia, vitamin D, sFlt-1, PlGF

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 1-98.
- 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 3165-3241.
- Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, et al. All-cause and cause specific mortality after hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 238-244.
- Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Preeclampsia. *Lancet* 2016; 387: 999-1011.
- Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 263-71.
- Kiely ME, Wagner CL, Roth DE, et al. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 201: 105669.

7. Hu KL, Zhang CX, Chen P, et al. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022; 14(5): 999.
8. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia – Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(14): 1690-1702.
9. McClure JH, Cooper GM, Clutton-Brock TH. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-8: a review. *Br J Anaesth* 2011; 107: 127-32.
10. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: A systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156: 918-30.
11. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, et al. Kidney disease after preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1026-39.
12. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 318(6): F1315-26.
13. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, et al. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A* 2004; 130A: 365-71.
14. Moffett A, Chazara O, Colucci F. Maternal allo-recognition of the fetus. *Fertil Steril* 2017; 107: 1269-72.
15. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123(24): 2856-69.
16. Han C, Chen YY, Dong JF. Prothrombotic state associated with preeclampsia. *Curr Opin Hematol* 2021; 28(5): 323-30.
17. Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res* 2019; 124: 1094-112.
18. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 309-16.
19. Luppi P, Deloia JA. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines. *Clin Immunol* 2006; 118: 268-75.
20. Perucci LO, de Castro Pinto KM, da Silva SPG, et al. Longitudinal assessment of leukotriene B4, lipoxin A4, and resolvin D1 plasma levels in pregnant women with risk factors for preeclampsia. *Clin Biochem* 2021; 98: 24-8.
21. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
22. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 158-66.
23. Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, et al. Innate immune system and preeclampsia. *Front Immunol* 2014; 5: 244.
24. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51(6): 714-7.
25. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril* 2014; 101: 128-33.
26. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 620-33.
27. Salha O, Sharma V, Dada T, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2268-77.
28. Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, et al. Nocturnal hypertension and risk of developing early-onset preeclampsia in high-risk pregnancies. *Hypertens Res* 2021; 44(12): 1633-40.
29. Poornima IG, Indaram M, Ross JD, et al. Hyperlipidemia and risk for preeclampsia. *J Clin Lipidol* 2022; 16(3): 253-60.
30. Su X, Liu Y, Li G, et al. Associations of Hypothyroxinemia With Risk of Preeclampsia-Eclampsia and Gestational Hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 777152.
31. Wagner CL, Taylor SN, Johnson DD, et al. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts. *Womens Health (Lond)* 2012; 8(3): 323-40.
32. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
33. Schröder-Heurich B, von Hardenberg S, Brodowski L, et al. Vitamin D improves endothelial barrier integrity and counteracts inflammatory effects on endothelial progenitor cells. *Faseb J* 2019; 33: 9142-53.
34. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: A systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 621-30.
35. Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 29-43.
36. Barrera D, Avila E, Hernandez G, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 529-32.
37. Barrera D, Avila E, Hernandez G, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol* 2008; 6: 3.
38. Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, et al. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol* 2002; 161: 105-14.
39. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18(6): 832-72.
40. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, et al. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281(5729): 317-9.
41. Daftary GS, Taylor HS. Endocrine regulation of HOX genes. *Endocr Rev* 2006; 27: 331-55.
42. Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1994; 135(6): 2651-6.
43. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, et al. Role of hormone-

- controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109(1): 30-3.
44. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: A longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36-43.
 45. Karras SN, Anagnostis P, Annweiler C, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy: The Mediterranean reality. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 864-9.
 46. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 720-55.
 47. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-30.
 48. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, et al. Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 9 (3): 200-10.
 49. Wetta LA, Biggio JR, Cliver S, et al. Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia? *Am J Perinatol* 2014; 31: 541-6.
 50. Dovnik A, Mujezinović F. The association of vitamin D levels with common pregnancy complications. *Nutrients* 2018; 10: 867.
 51. Van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA, et al. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: A systematic review. *Nutrients* 2018; 10: 640.
 52. Amegah AK, Klever MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS ONE* 2017; 12: e0173605.
 53. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169.
 54. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517-22.
 55. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5105-9.
 56. Robinson C, Alanis M, Wagner C, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 366.
 57. Wei SQ, Audibert F, Hidiroglou N, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of preeclampsia. *BJOG* 2012; 119: 832-9.
 58. Wei SQ. Vitamin D and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26(6): 438-47.
 59. Pashapour S, Golmohammadlou S, Behroozi-Lak T, et al. Relationship between low maternal vitamin D status and the risk of severe preeclampsia: A case control study. *Pregnancy Hypertens* 2019; 15: 161-5.
 60. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, et al. Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3165-7.
 61. Powe CE, Seely EW, Rana S, et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension* 2010; 56: 758-63.
 62. Yu CK, Ertl R, Skyfta E, et al. Maternal serum vitamin D levels at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *J Hum Hypertens* 2012; 27: 115-8.
 63. Bomba-Opon DA, Brawura-Biskupski-Samaha R, Kozłowski S, et al. First trimester maternal serum vitamin D and markers of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 1078-9.
 64. Poston L, Briley AL, Seed PT, et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): Randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145-54.
 65. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, et al. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52(6): 706-14.
 66. Chan SY, Susarla R, Canovas D, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. *Placenta* 2015; 36: 403-9.
 67. Ponedzialek-Czajkowska E, Mierzyński, R. Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients* 2021; 13: 3854.
 68. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr* 2020; 39: 1742-1752.
 69. Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients* 2017; 9: 1141.
 70. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020; 12: 491.
 71. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7: Cd008873.
 72. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103: 1278-88.
 73. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(2S): S1019-34.
 74. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-58.
 75. Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160: 1405-23.
 76. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin*

- Endocrinol Metab* 2003; 88: 2348-51.
77. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5555-63.
78. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 177-82.
79. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, et al. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1266-74.
80. Karumanchi SA, Epstein FH. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int* 2007; 71: 959-61.
81. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 10705-9.
82. Lu FX, Longo M, Tamayo E, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(4): 396.e1-7.
83. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004 Feb 12; 350(7): 672-83.
84. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122-31.
85. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374(1): 13-22.
86. Cim N, Kurdoglu M, Ege S, et al. An analysis on the roles of angiogenesis-related factors including serum vitamin D, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(13): 1602-7.
87. Leañós-Miranda A, Navarro-Romero CS, Sillas-Pardo LJ, et al. Soluble Endoglin As a Marker for Preeclampsia, Its Severity, and the Occurrence of Adverse Outcomes. *Hypertension* 2019; 74: 991-7.
88. Walentowicz-Sadlecka M, Domaracki P, Sadlecki P, et al. Assessment of the sFlt-1 and sFlt-1/25(OH)D Ratio as a Diagnostic Tool in Gestational Hypertension (GH), Preeclampsia (PE), and Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Dis Markers* 2019; 2019: 5870239.
89. Chen X, Xi X, Cui F, et al. Abnormal expression and clinical significance of 25-hydroxyvitamin D and sFlt-1 in patients with preeclampsia. *J Int Med Res* 2019; 47(10): 4673-82.
90. Woodham PC, Brittain JE, Baker AM, et al. Midgestational maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio as predictors of severe preeclampsia. *Hypertension* 2011; 58(6): 1120-5.
91. Cardus A, Panizo S, Encinas M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. *Atherosclerosis* 2009; 204: 85-9.