

*Η Χρήση Βιταμινών C Και E
Στην Πρόληψη Της
Προεκλαμψίας*

ΣΟΦΙΑ Α. ΛΟΥΚΑ

*«Οι λέξεις από τη στιγμή που τυπώνονται,
αποκτούν τη δική τους ζωή...»*

Carol Burnett

Εισαγωγή

Αρκετοί ερευνητές παρατήρησαν ότι η έλλειψη Βιταμινών C και E και ειδικά αυτές που παράγονται από τον οργανισμό οδηγούν σε πολλές επιπλοκές ακόμα και θανάτους μεταξύ των εγκύων γυναικών που παρουσιάζουν το σύνδρομο προεκλαμψίας.

Σκοπός

Η κριτική ανασκόπηση αυτή έχει σαν κύριο στόχο την εξέταση του κατά πόσο η συμπληρωματική λήψη βιταμινών C και E κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης από διάφορες γυναίκες, οδηγεί σε ελάττωση της πιθανότητας εμφάνισης προεκλαμψίας.

Υλικό και Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση ερευνητικών μελετών στις ηλεκτρονικές βάσεις «PUMBED, CINAHL, COCHRANE, EBSCOhost, ELSEVIER, BIOMED CENTRAL, CSA, Johns Hopkins, JSTOR, OVID, THOMSON REUTERS, WILEY INTER SCIENCE» που αναφέρονταν στην χρήση των βιταμινών C και E στην πρόληψη της προεκλαμψίας.

Λέξεις κλειδιά: προεκλαμψία, υπέρταση εγκυμοσύνης, pre-eclampsia, hypertension pregnancy, vitamins C and E, prevent pre-eclampsia, Vitamins C, E, pre-eclampsia.

Προεκλαμψία

Ορίζεται ως μια σοβαρή κατάσταση στην εγκυμοσύνη την οποία παρουσιάζουν μερικές γυναίκες κατά ή μετά την 20η εβδομάδα κύησης. Σε μια γυναίκα με προηγούμενη φυσιολογική αρτηριακή πίεση, είναι μια πολυσυστηματική, αγγειοσυσπαστική, παθολογική διεργασία που χαρακτηρίζεται από αιμοσυμπύκνωση, υπέρταση και λευκωματουρία. Η διαταραχή εμφανίζεται συγχρόνως ως υπέρταση, οίδημα και πρωτεϊνουρία. Άλλα συμπτώματα είναι η κεφαλαλγία, ναυτία και εμετοί, κοιλιακοί πόνοι και διαταραχές της όρασης. Η προεκλαμψία ταξινομείται συνήθως ως ήπια ή σοβαρή (Βλ. Πίνακα 1), ανάλογα με την αντιμετώπιση της.

(Lowdermilk & Perry 2006, Ιατρικό Εγκυκλοπαιδικό Λεξικό 2004).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΉΠΙΑΣ ΚΑΙ ΣΟΒΑΡΗΣ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

	Ήπια Προεκλαμψία	Σοβαρή Προεκλαμψία
ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΜΗΤΕΡΑ		
Αρτηριακή πίεση	ΑΠ 140/90mmHg x 2, που απέχουν μεταξύ τους 4 – 6 h	Αύξηση σε $\geq 160/110$ mmHg σε 2 διαφορετικές μετρήσεις, σε μεσοδιάστημα 4 – 6 h, με την γυναίκα κλινήρη
Μέση Αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ)	>105 mmHg	>105 mmHg
Αύξηση του βάρους	↑ βάρους μεγαλύτερη των 0,5Kg/βδομάδα κατά το 2 ^ο & 3 ^ο τρίμηνο κύησης ή αιφνίδια ↑ βάρους κατά 2Kg/ εβδομάδα σε οποιαδήποτε ηλικία κύησης	Ισχύει το ίδιο με την ήπια προεκλαμψία
Λευκωματουρία (Πρωτεϊνουρία) - ποιοτική δοκιμασία με εμβαπτιζόμενη ταινία - ποσοτική ανάλυση ούρων 24ώρου	Λευκωματουρία, 0,3g/L σε δείγμα ούρων 24ώρου ή $>0,1$ g/L σε 2-3 τυχαία ημερήσια δείγματα, με μεσοδιαστήματα 6 ωρών μεταξύ τους, με εμβαπτιζόμενη ταινία, οι τιμές κυμαίνονται από 1+ έως 2+.	Λευκωματουρία $>0,5$ g/L σε δείγμα ούρων 24ώρου ή $>4+$ λεύκωμα στην ταινία εμβάπτισης.
Οίδημα	Εντοπισμένο οίδημα, εξοίδηση οφθαλμών, προσώπου, δακτύλων, απουσία πνευμονικού οιδήματος.	Γενικευμένο οίδημα, σημαντικό περικογχικό οίδημα, πρόσωπο, δάκτυλα. Πιθανή παρουσία πνευμονικού οιδήματος.
Αντανακλαστικά	Μπορεί να είναι φυσιολογικά	↑ αντανακλαστικά $\geq 3+$, πιθανός κλόνος άκρου ποδός
Αποβαλλόμενα ούρα	Αποβολή ανάλογη με την πρόσληψη, ≥ 30 ml/h ή <650 ml/24ώρο	<20 ml/h ή <400 ml έως 500ml/24ώρο
Κεφαλαλγία	Απούσα/παροδική	Σοβαρή

Διαταραχές της όρασης	Απούσες	Θόλωση της όρασης, φωτοφοβία, τυφλές κηλίδες του αμφιβληστροειδούς στη βυθοσκόπηση
Ευερεθιστότητα/συναισθηματικές μεταβολές	Παροδικές	Σοβαρές
Επιγαστραλγία	Απούσα	Παρούσα
Κρεατινίνη ορού	Φυσιολογική	Αυξημένη
Θρομβοκυτταροπενία	Απούσα	Παρούσα
Αύξηση της AST (ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης)	Φυσιολογική ή ελάχιστη	Σημαντική
ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ		
Πλακουντιακή αιμάτωση	Μειωμένη	Ελαττωμένη αιμάτωση που εκφράζεται ως ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου, εμβρυϊκή καρδιακή συχνότητα: όψιμες επιβραδύνσεις
Πρώιμη γήρανση του πλακούντα	Μη εμφανής	Κατά τη γέννηση, ο πλακούντας φαίνεται μικρότερος του φυσιολογικού για την ηλικία κύησης, εμφανής πρώιμη γήρανση πλακούντα με πολυάριθμες περιοχές συγκυτίων που έχουν υποστεί ρήξη, πολυάριθμες ισχαιμικές νεκρώσεις (λευκά έμφρακτα) και μεσολάγνια εναπόθεση ινώδους (ερυθρά έμφρακτα).

Διαγνωστικά Κριτήρια

Για την προεκλαμψία είναι δύο. Πρώτα είναι η συστολική πίεση του αίματος στα 140 mmHg και πάνω ή η διαστολική πίεση στα 90mmHg και πάνω ή και τα δύο, σε μετρήσεις που γίνονται με 6 ώρες διαφορά μεταξύ τους. Μετά είναι η ανάλυση δείγματος ούρων που λαμβάνεται ανά 24ώρο όπου μπορεί να φανεί η πρωτεϊνουρία ίση ή μεγαλύτερη των 300mg που θεωρείται ως το ανώτατο όριο. Αν συνυπάρχουν τα δυο πιο πάνω διαγνωστικά μπορεί κάποιος να διαγνώσει ότι υπάρχει προεκλαμψία.

(Leeman & Fontaine 2008)

Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ)

Έχει σημαντικό ρόλο στις δραστηριότητες διαφόρων ενζύμων. Η βιταμίνη αυτή έχει μεγάλη σημασία για την αύξηση και τη διατήρηση της υγείας των οστών, των δοντιών, ουλών, συνδέσμων και των αιμοφόρων αγγείων, για την παραγωγή ορισμένων νευροδιαβιβαστών και ορμονών των επινεφριδίων, για την άνοση αντίδραση στη λοίμωξη για επούλωση των τραυμάτων και για την απορρόφηση του σιδήρου από τον πεπτικό σωλήνα.

Βιταμίνη Ε (ατοκοφερόλη)

Είναι μια ομάδα ουσιών με σημαντικούς ρυθμιστικούς ρόλους στο σώμα. Είναι απαραίτητη για την κανονική δόμηση των κυττάρων, τη συντήρηση των δραστηριοτήτων ορισμένων ενζύμων και την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Επίσης προστατεύει τους πνεύμονες και άλλους ιστούς από τις βλάβες που προκαλούνται από ρυπογόνα και συμμετέχει στην προστασία των ερυθροκυττάρων από την καταστροφή τους από δηλητήρια που εισέρχονται στο αίμα. Επιπλέον πιστεύεται ότι επιβραδύνει το γήρας των κυττάρων. Όλα αυτά βοηθούν την έγκυο να αποφεύγει το αντιοξειδωτικό στρες που οφείλεται στην έλλειψη τους.

(Ιατρικό Εγκυκλοπαιδικό Λεξικό 2004)

Αποτέλεσμα 1

Οι Chappell et al (2002), έκαναν μια οιονεί πειραματική μελέτη που διεξάχθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο, με δείγμα 192 εγκύων γυναικών οι οποίες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: α) στην ομάδα χαμηλού κινδύνου προεκλαμψίας δίχως φαρμακευτική αγωγή (n=32), β) στην ομάδα ψηλού κινδύνου προεκλαμψίας με χορήγηση ψευδοφαρμάκου (n=81) και στην ομάδα ψηλού κινδύνου με χορήγηση βιταμινών (n=79).

Τα αποτελέσματα της μελέτης είχαν ως εξής: στην ομάδα του ψευδοφαρμάκου η λειτουργία του πλακούντα και οι δείκτες του οξειδωτικού στρές ήταν εκτός φυσιολογικών ορίων. Όταν συγκρίθηκε η ομάδα που έπαιρνε ψευδοφάρμακο, με την ομάδα των εγκύων γυναικών που είχαν χαμηλό κίνδυνο προεκλαμψίας και δεν έπαιρναν οποιανδήποτε φαρμακευτική αγωγή, βρέθηκε ότι στις γυναίκες με ψηλό κίνδυνο μειώθηκαν οι συγκεντρώσεις του ασκορβικού οξέος, του ανασταλτικού παράγοντα πλασμινογόνου -2, (PAI -2), και η λειτουργία του πλακούντα, ενώ αυξήθηκε η συγκέντρωση της 8 – επι – προσταγλανδίνης F2a (8epiPGF2a), η λεπτίνη, PAI -1/-2 βρέθηκαν να είναι ανάλογα με τις γυναίκες που είχαν χαμηλό κίνδυνο και δεν έπαιρναν φαρμακευτική αγωγή.

Αποτέλεσμα 2

Σε μια Προγεννητική Κλινική, σε Νοσοκομείο της Αυστραλίας κλήθηκαν από τους Rumbold et al (2004), 299 γυναίκες να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο μετά τον τοκετό με θέμα τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων. Χορηγήθηκε κατά μέσο όρο Βιταμίνη C 188mg και βιταμίνη E 6,74 mg.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν παρουσιάστηκε καμία σχέση μεταξύ της χορήγησης βιταμινών και των υπερτασικών διαταραχών της εγκυμοσύνης. Η βιταμίνη E αν και χορηγήθηκε σε μικρή ποσότητα συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών, (RR 1.75, 95% CI 1.11 – 2.75, $p=0,02$). Αυτή η σχέση επιβεβαιώθηκε μετά και από την προσαρμογή των παραγόντων ηλικίας και ισότητας, ότι δηλαδή έπαιρναν όλες μικρή δόση βιταμίνη E.

Αποτέλεσμα 3

Οι Beazley et al (2005), έκαναν και αυτοί μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε τέσσερις διαφορετικές Γυναικολογικές Κλινικές των Η.Π.Α.. Το αρχικό δείγμα γυναικών που θα εξετάζονταν καθορίστηκε στις 220. Η χρηματοδότηση της μελέτης σταμάτησε και γι' αυτό μόνο 109 γυναίκες «στρατολογήθηκαν». Όμως οι εννέα δεν εμφανίστηκαν για τη συνέχιση της παρακολούθησης ή αποσύρθηκαν. Οι μελετητές κοίταξαν τις διαφορές στα αποτελέσματα των δύο ομάδων για να υπολογίσουν το απαραίτητο μέγεθος δείγματος για μελλοντικές μελέτες. Βρήκαν ότι το ποσοστό προεκλαμψίας δεν ήταν διαφορετικό (17,3%) στις γυναίκες που έπαιρναν τις βιταμίνες C και E έναντι της ομάδας του ψευδοφαρμάκου (18,8%).

Έτσι έχουν υποθέσει ότι για ένα πιο ρεαλιστικό αναμενόμενο ποσοστό του ύψους 15% - 20% προεκλαμψίας στην ομάδα του ψευδοφαρμάκου, θα απαιτηθούν 500 έως 950 γυναίκες σε κάθε ομάδα για ναδειχθεί ότι ίσως θα υπάρχει σημαντική μείωση του ποσοστού προεκλαμψίας.

Αποτέλεσμα 4

Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη οι Poston et al (2006), εξέτασαν 2395 γυναίκες και το 99,6% του αρχικού δείγματος. Στο Η.β. σε 25 νοσοκομεία και ακόμη 13 γυναίκες στο Άμστερνταμ της Ολλανδίας.

Τα αποτελέσματα έδειξαν πως: α) η επίπτωση προεκλαμψίας ήταν παρόμοια στις ομάδες των βιταμινών (15%, n=181) και ψευδοφαρμάκου (16%, n=187). β) Στις γυναίκες που έπαιρναν τις βιταμίνες γεννήθηκαν περισσότερα νεογνά με χαμηλό σωματικό βάρος (28%, n =387), σε σύγκριση μ' αυτές του ψευδοφαρμάκου (24%, n=335). Επίσης τα ποσοστά νεογνών με μικρή ηλικία κύησης δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (21% [n=294] έναντι 19% [n=259]).

Αποτέλεσμα 5

Οι Rumbold et al το 2006 συνέχισαν τις μελέτες τους με μεγαλύτερο δείγμα (n=1877). Στην τυχαιοποιημένη μελέτη όπου 942 γυναίκες έπαιρναν ψευδοφάρμακο και 935 έπαιρναν βιταμίνες. Τα βασικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων ήταν παρόμοια. Τ' αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων α) στον κίνδυνο της προεκλαμψίας (6% βιταμίνες και 5% ψευδοφάρμακο), β) στην περίπτωση θανάτου ή σ' άλλες επιπτώσεις στο νεογνό (9,5% με 12.1%) και γ) στον κίνδυνο να γεννηθεί κάποιο νεογνό με σωματικό βάρος γέννησης κάτω από το 10ο εκατοστημόριο για την κυητική ηλικία (8,7% με 9.95%).

Αποτέλεσμα 6

Ο Villar et al (2009), Βρετανοί και Ελβετοί επιστήμονες, ανέλυσαν τυχαίο δείγμα 1365 εγκύων γυναικών σε τέσσερις αναπτυσσόμενες χώρες: Ινδία, Περού, Βιετνάμ και Νότια Αφρική. Στην ομάδα Βιταμινών επιλέχθηκαν τυχαία 687 γυναίκες ενώ στην ομάδα του ψευδοφαρμάκου 678. Οι ομάδες είχαν παρόμοιες κυητικές ηλικίες (18,1 – 24 εβδομάδες), παρόμοια κοινωνικοοικονομικά, κλινικά, δημογραφικά χαρακτηριστικά και ίδια πίεση αίματος στο δοκιμαστικό έλεγχο εισδοχής. Οι παράγοντες κινδύνου για την επιλεκτικότητα ήταν παρόμοιοι, σ' όλες τις περιπτώσεις, εκτός από τις πολλαπλές εγκυμοσύνες: ομάδα ψευδοφαρμάκου (14,7%) και στην ομάδα των βιταμινών (11,8%).

Η προηγούμενη προεκλαμψία ή οι επιπλοκές της, ήταν ο πιο κοινός παράγοντας κινδύνου κατά την εισδοχή (ομάδα βιταμινών 41,6% και ομάδα ψευδοφαρμάκου 41,3%). Η συμμόρφωση στη χορήγηση του φαρμάκου ήταν 87% και στις δύο ομάδες και η απώλεια στη συνέχιση της παρακολούθησης των γυναικών ήταν χαμηλή (βιταμίνες 2%, ψευδοφάρμακο 1,3%).

Τ' αποτελέσματα έδειξαν ότι η συμπληρωματική χρήση βιταμινών δεν συνδέθηκε με την μείωση της προεκλαμψίας (RR 1.0, 95%, CI: 0,9 – 1,3), εκλαμψίας (RR 1.5, 95%, CI: 0,3 – 8,9), ή της υπερτασικής κύησης (RR 1.2, 95%, CI: 0,9 – 1,7), ούτε με οποιαδήποτε άλλη επίπτωση. Επίσης σε καμία περίπτωση δεν επηρεάστηκαν τα νεογνα με χαμηλό σωματικό βάρος (RR 0,8, 95%, CI: 0,6 – 1,2).

Αποτέλεσμα 7

Οι Klemmensen et al (2009) έκαναν την μεγαλύτερη μελέτη στη Δανία με δείγμα 57,346 εγκύων γυναικών σε δύο πόλεις, με ερωτηματολόγιο που δόθηκε την 25η εβδομάδα κύησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η εμφάνιση όλων των τύπων προεκλαμψίας συσχετιζόταν με την τάση μείωσης ($p=0.01$) στην εμφάνιση βαριάς μορφής «προεκλαμψίας/εκλαμψίας/HELLP» που σχετιζόταν με την αυξανόμενη διατηρική χορήγηση βιταμίνης C που η δόση της ήταν 130 – 170mg/ημέρα ως ποσότητα αναφοράς. Οι αναλογίες πιθανοτήτων κυμάνθηκαν από 1.21 διάστημα εμπιστοσύνης (95%, 0,83 έως 1.75) ότι η χορήγηση ήταν κάτω από το 70mg/ημέρα έως 70mg/ημέρα (0,40 έως 1.23) όταν η δόση υπερέβαινε τα 275mg/ημέρα.

Σ' ότι αφορά την Βιταμίνη E που συγκεντρώθηκε στον οργανισμό από τη διατροφή και τα συμπληρώματα σε δείγμα 49,373 και με δόση 10,5 – 13,5mg/ημέρα, ως δόση αναφοράς, η εμφάνιση σοβαρής μορφής προεκλαμψίας/εκλαμψίας/HELLP που παρατηρήθηκε είχε μικρή αναλογία 1.46 (1.02 έως 2.09) ακόμα και στην περίπτωση που η δόση υπερέβαινε τα 18mg/ημέρα.

Αποτέλεσμα 8

Μια άλλη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη που έγινε στις Η.Π.Α. είναι αυτή των Roberts et al (2010). Την έκαναν με δείγμα 10154 γυναικών από 16 κλινικές. Οι 5088 έπαιρναν βιταμίνες και οι 5066 έπαιρναν ψευδοφάρμακο. Τα βασικά χαρακτηριστικά τους ήταν παρόμοια και όλες υπάκουσαν της οδηγίας χορήγησης του φαρμάκου, παρόλα αυτά μόνο 9969 γυναίκες τελικά εξετάστηκαν, για τις οποίες πήραν αποτελέσματα. Τ' αποτελέσματα έδειξαν πως δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας που έπαιρναν βιταμίνες και αυτής του ψευδοφαρμάκου. Στα ποσοστά του πρωταρχικού αποτελέσματος, δηλαδή της εμφάνισης προεκλαμψίας και άλλων σοβαρών επιπλοκών στην μητέρα και το νεογέννητο παιδί της, τα ποσοστά ήταν 6,1% και 5,7%, αντίστοιχα. Ο σχετικός κίνδυνος στις δύο ομάδες αυτής των βιταμινών ήταν 1.07 (95% διάστημα εμπιστοσύνης) και αυτής του ψευδοφαρμάκου 0.91 έως 1.25. Στα ποσοστά της προεκλαμψίας των δύο ομάδων ήταν 7,2% και 6,7%, αντίστοιχα και ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.07 (95% CI 0,93 έως 1,24). Τα ποσοστά των δυσμενών περιγεννητικών επιπλοκών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Αποτέλεσμα 9

Σε 25 κλινικές στο Η.Β. με δείγμα 762 εγκύων γυναικών όποιες 379 έπαιρναν βιταμίνες και 383 ψευδοφάρμακο, οι McCance et al (2010), έκαναν μια τυχαιοποιημένη μελέτη. Η μελέτη που διεξάχθηκε κατά την περίοδο Απριλίου 2003 μέχρι τον Ιούνιο του 2008. Τ' αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα ποσοστά προεκλαμψίας στις δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους. Αυτά της ομάδας που έπαιρνε τις βιταμίνες ήσαν 15% (n=57) και αυτά της ομάδας που έπαιρνε το ψευδοφάρμακο ήσαν 19% (n=70). Η αναλογία κινδύνου με τις δύο ομάδες 0.81 (95% CI) και 0.59 – 1,12. δεν είχε αναφερθεί καμία δυσμενής μητρική ή βρεφική επίπτωση.

Συμπεράσματα

Από την εξέταση όλων των αποτελεσμάτων των μελετών, ως κύριο συμπέρασμα έχει αποδειχθεί πως η λήψη συμπληρωματικών βιταμινών C και E δεν προλαμβάνει ούτε μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας και των λοιπών περιπλοκών που αφορούν την έγκυο ή το κυοφορούμενο έμβρυο.

Προτάσεις

- Χρειάζεται να γίνουν συντονισμένες μελέτες συμπληρωματικές η μία της άλλης και με μεγαλύτερα δείγματα.
- Πρέπει να γίνουν μελέτες μεταξύ περισσότερων εθνοτήτων και σ' όλες τις ηπείρους τόσο στις αναπτυγμένες χώρες όσο και στις αναπτυσσόμενες.
- Η χορήγηση βιταμινών C και E λίγο βοήθησε τις εγκύους στην πρόληψη ή παρεμπόδιση της προεκλαμψίας και μάλιστα με μικρές πιθανότητες ανάμεσα σε εγκύους με ψηλό κίνδυνο.
- Δεν έχει αποδειχθεί ξεκάθαρα αν οι βιταμίνες βοηθούν ή χειροτερεύουν την υγεία των ατόμων με προεκλαμψία.
- Επομένως χρειάζεται περαιτέρω μελέτη, οποία θα έρθει με πιο συγκεκριμένα αποτελέσματα ούτως ώστε να βοηθήσει γιατρούς και νοσηλευτές, αλλά και τις πάσχουσες.
- Πιο συγκεκριμένα πρέπει να διερευνηθεί το συμπέρασμα των Chappell et al (2002), χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση, αφού το δείγμα ήταν πολύ μικρό και είναι και το μόνο που βρήκε συσχέτιση μεταξύ χορήγησης βιταμινών και καλύτερευσης της υγείας.

Βιβλιογραφία

- Alfonso, H. 2009, "Preventing preeclampsia: the evidence on nutrients", *Nursing for women's health*, vol. 13, no. 5, pp. 419
- Atallah, A.N., Duley, L., & Hofmeyr, G.J. 2002, "Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems", *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, no. 1, pp. 001059.
- Beazley, D., Livingston, J., Griggs, M., Sibai, B.M. & Ahokas, R. 2004, "Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial", *American journal of obstetrics and gynecology*, vol. 192, no. 2, pp. 520.
- Chappell, L., Shennan, A., Lee, R., Briley, A., Seed, P., Kelly, F., Steer, P., Parmar, K., Hunt, B. & Bewley, S. 1999, "Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial", *The Lancet*, vol. 354, no. 9181, pp. 810-816.
- Chappell, L.C., Charnock-Jones, D.S., Hunt, B.J., Kelly, F.J., Briley, A., Seed, P.T., Mallet, A. & Poston, L. 2002, "Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function", *American journal of obstetrics and gynecology*, vol. 187, no. 3, pp. 777.
- Hubel, C.A., Kagan, V.E., McLaughlin, M.K., Kisin, E.R. & Roberts, J.M. 1997, "Increased ascorbate radical formation and ascorbate depletion in plasma from women with preeclampsia: implications for oxidative stress", *Free radical biology & medicine*, vol. 23, no. 4, pp. 597-609.
- Ιατρικό Εγκυκλοπαιδικό Λεξικό 2001, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσα Αθήνα
- Kharb, S. 2000, "Vitamin E and C in preeclampsia", *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 93, no. 1, pp. 37-39.
- Klemmensen, Å., Mikkelsen, T., Østerdal, M., Tabor, A., Halldorsson, T., Knudsen, V. & Olsen, S. 2009, "Intake of vitamin C and E in 346 women", pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57 *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol. 116, no. 7, pp. 964-974.
- Knight, M., King, J.F., Duley, L. & Henderson-Smart, D.J. 2004, "Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications", *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, no. 1, pp. 004659
- Leeman, L. & Fontaine, P. 2008, "Hypertensive disorders of pregnancy", *American family physician*, vol. 78, no. 1, pp. 93.
- Lowdermilk D.L. and Perry S.E. 2006, Νοσηλευτική Μητρότητας, Ιατρικές Εκδόσεις ΛΑΓΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, 6η Έκδοση, Αθήνα
- McCance, D.R., Walker, J.D., Holmes, V.A., Patterson, C.C., Pearson, D.W., Maresh, M.J., Young, I.S. & DAPIT Study Grp 2010, "Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial", *The Lancet*, vol. 376, no. 9737, pp. 259-266.
- Olsen, S., Gluud, C., Secher, N., Weber, T., Walker, J. & Tabor, A. 2000, "Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies", *BRITISH JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY*, vol. 107, no. 3, pp. 382-395.
- Poston, L., Briley, A., Seed, P., Shennan, A., Kelly, F. & VIP Trial Consortium 2006, "Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial", *The Lancet*, vol. 367, no. 9517, pp. 1145-1154.
- Ramsay, J.E. Jamieson, N., Greer, I.A., & Sattar, N. 2003, "Paradoxical Elevation in Adiponectin Concentrations in Women With Preeclampsia", *Hypertension*, vol. 42, no. 5, pp. 891-894.
- Roberts, J. & Cooper, D. 2001, "Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia", *The Lancet*, vol. 357, no. 9249, pp. 53-56.
- Roberts, J.M., Spong, C.Y., Peaceman, A.M., Hauth, J.C., Thom, E.A., Thorp, J.M., Smith, W.J., Samuels, P., Network, Human Development Maternal-Fetal Me, Varner, M.W., Pearson, G.D., Ramin, S.M., Carpenter, M.W., Saade, G., Anderson, G.B., Leveno, K.J., Harper, M., Sciscione, A., Wapner, R.J., Myatt, L., Sorokin, Y., Mercer, B.M. & Eunice Kennedy Shriver Natl Inst C 2010, "Vitamins C and E to Prevent Complications of Pregnancy-Associated Hypertension", *New England Journal of Medicine*, vol. 362, no. 14, pp. 1282-1291.
- Rumbold, A.R., Crowther, C.A. & Maats, F.H.E. 2004, "Dietary intake of vitamin C and vitamin E and the development of hypertensive disorders of pregnancy", *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 119, no. 1, pp. 67-71.
- Rumbold, A.R., Dekker, G.A., Robinson, J.S., Crowther, C.A., Haslam, R.R. & ACTS Study Group 2006, "Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications", *The New England journal of medicine*, vol. 354, no. 17, pp. 1796.
- Villar, J., Poston, L., Merialdi, M., thi Nhu Ngoc, N., De Greeff, A., Purwar, M., Shennan, A., Anthony, J., Zavaleta, N., WHO Vitamin C & Vitamin E Trial Gr. 2009, "World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries", *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol. 116, no. 6, pp. 780-788.

Σας Ευχαριστώ