

Rola nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w profilaktyce stanu przedrzucawkowego

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of pre-eclampsia

© GinPolMedProject 4 (34) 2014

Artykuł poglądowy/Review article

DOROTA DARMOCHWAŁ-KOLARZ

Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. Jan Oleszczuk

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Dorota Darmochwał-Kolarz

Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Tel. +49 81 72 44 843; e-mail: dorotak@mp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1511/1567

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 51

Received: 24.03.2014

Accepted: 05.06.2014

Published: 29.12.2014

Streszczenie

Stan przedrzucawkowy jest powikłaniem występującym w 5-10% ciąży i stanowi istotny problem we współczesnej perinatologii ze względu na znaczny udział w zachorowalności i umieralności matek oraz noworodków. Istnieje wiele teorii, które próbują wyjaśnić przyczynę tego zespołu chorobowego, jednakże jego etiologia pozostaje wciąż nieznana. Zidentyfikowano szereg czynników ryzyka stanu przedrzucawkowego. Wysiłki klinicystów w ostatnich latach skupiają się na opracowaniu odpowiednich metod profilaktyki tego zespołu chorobowego.

W pracy przedstawiono przegląd literatury dotyczący stresu oksydacyjnego, zaburzenia syntezy prostaglandyn (PGI_2/TXA_2) oraz aktywacji procesów prozapalnych w etiopatogenezie stanu przedrzucawkowego oraz propozycji i prób stosowania nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w profilaktyce tego zespołu chorobowego.

Słowa kluczowe: nienasycone kwasy tłuszczowe; stan przedrzucawkowy; profilaktyka

Summary

Pre-eclampsia is a syndrome which complicates 5-10% of pregnancies. The disorder is one of the main causes of maternal and neonatal morbidity and mortality. There are many theories which try to explain the causes of pre-eclampsia but the etiology of the syndrome still remains unclear. There are many risk factors of pre-eclampsia. Recently the researchers focuses on working out the methods of prophylaxis of pre-eclampsia.

In this work the review of the literature is presented which concerns the role of oxidative stress, the imbalance in the synthesis of prostaglandins, the activation of proinflammatory processes in the pathogenesis of pre-eclampsia as well as the proposals and attempts of the use of unsaturated fatty acids omega-3 in the prophylaxis of pre-eclampsia.

Key words: unsaturated fatty acids, pre-eclampsia; prophylaxis

WSTĘP

Stan przedrzucawkowy to schorzenie o niejasnej etiologii, wikłające 5-10% wszystkich ciąż. Objawy tego zespołu chorobowego (wzrost ciśnienia tętniczego u matki oraz upośledzona funkcja nerek) rozwijają się zwykle w drugim lub trzecim trymestrze ciąży. Schorzenie to jest istotną przyczyną umieralności okołoporodowej kobiet ciężarnych i noworodków. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ocenia, że około 192 kobiet dziennie umiera z powodu stanu przedrzucawkowego lub rzucawki [1,2]. Stan przedrzucawkowy jest główną przyczyną opóźnionego wzrastania wewnątrzmacicznego płodu, śmierci wewnątrzmacicznej płodu oraz jatrogennego wcześniactwa. Liczba zachorowań na nadciśnienie towarzyszące ciąży to około 8 370 000 przypadków rocznie na całym świecie. W krajach rozwijających się 42% zgonów matek związanych jest z nadciśnieniem towarzyszącym ciąży [3].

ETIOLOGIA STANU PRZEDRZUCAWKOWEGO

Etiologia stanu przedrzucawkowego pozostaje wciąż niewyjaśniona, jednak ostatnie lata przyniosły wiele nowych informacji dotyczących patofizjologii tego zespołu chorobowego. Wśród mechanizmów biorących udział w patogeniezie preeklampsji podkreśla się rolę stresu oksydacyjnego, zaburzenia syntezy prostaglandyn, jak również aktywacji odpowiedzi zapalnej [4-16].

Wraz z rozwojem fizjologicznej ciąży, produkcja nadtlenków lipidów w łożysku stopniowo ulega zmniejszeniu, podczas gdy produkcja enzymów o właściwościach antyoksydacyjnych – dysmutazy nadtlenkowej SOD (*superoxide dismutase*) i katalazy wzrasta. W związku z tymi procesami podczas prawidłowej ciąży stwierdza się wysoki status antyoksydacyjny oraz niski stopień peroksydacji lipidów w łożysku. Wzrost aktywności antyoksydacyjnej równoważy tworzenie rodników tlenowych w tkance łożyskowej [4]. W porównaniu do zmian obserwowanych w prawidłowej ciąży, łożyska z ciąż powikłanych stanem przedrzucawkowym produkują istotnie więcej nadtlenków lipidów, natomiast poziom i aktywność antyoksydantów tkankowych, takich jak: nienasycone kwasy tłuszczowe, dysmutaza nadtlenkowa oraz peroksydaza glutationowa ulega obniżeniu [5-8,17,18]. Antyoksydanty chronią tkanki przed uszkodzeniem przez reaktywne rodniki tlenowe. W ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym, poziom nadtlenków i reaktywnych rodników tlenowych wzrasta nie tylko z powodu zwiększonego ich wytwarzania, ale również z powodu zmniejszonej dostępności antyoksydantów i niskiej aktywności enzymów o właściwościach antyoksydacyjnych [5-8,17,18].

Zmniejszona aktywność enzymów o właściwościach antyoksydacyjnych może być przyczyną zwiększonego stresu oksydacyjnego w komórkach trofoblastu. Zaburzenie równowagi między nadtlenkami lipidów a statusem antyoksydacyjnym jest obserwowane nie tylko w łożyskach, ale także w krążeniu pacjentek ze stanem przedrzucawkowym. Poziom nadtlenków lipidów

INTRODUCTION

Pre-eclampsia is a disorder of unknown aetiology reported in 5-10% of all pregnancies. It usually develops in the second and third trimester of pregnancy and is manifested by raised maternal blood pressure and renal failure. Pre-eclampsia remains a major cause of perinatal morbidity and mortality in mothers and babies. WHO estimates that around 192 women die of (pre)eclampsia on a daily basis [1,2]. Pre-eclampsia is the main cause of intrauterine growth restriction, foetal death, and iatrogenic preterm birth. The incidence of gestational hypertension is estimated at 8,370,000 new cases worldwide. In the developed countries, 42% of maternal deaths are associated with pregnancy-induced hypertension [3].

THE AETIOLOGY OF PRE-ECLAMPSIA

The aetiology of pre-eclampsia remains poorly understood, but the recent years have shed some new light on the pathophysiology of this complication. Oxidative stress, alterations in prostaglandin synthesis, and activation of inflammatory response are believed to play a role in the pathogenesis of pre-eclampsia [4-16].

With the physiological development of pregnancy, levels of placental lipid peroxides are progressively reduced, which is accompanied by an increase in the production of antioxidative enzymes - superoxide dismutase (SOD) and catalase. As a result of these processes, high placental antioxidative status and low placental lipid peroxidation are observed in physiological pregnancy. Increased antioxidative activity is balanced by the release of free oxygen radicals in the placental tissues [4]. As compared to normal pregnancy-induced changes in the body, placental lipid peroxidation was found to be increased during pregnancy complicated by pre-eclampsia, whereas the levels and activity of tissue antioxidants, such as polyunsaturated fatty acids, peroxide dismutase, and glutathione peroxidase, are both reduced [5-8,17,18]. Antioxidants protect tissues against damage induced by reactive oxygen species (free radicals). In pregnancy complicated by pre-eclampsia, higher levels of peroxides and reactive oxygen species are observed because of their increased release, reduced presence of antioxidants, and limited activity of antioxidative enzymes [5-8,17,18].

The impaired activity of antioxidative enzymes may contribute to increased oxidative stress in trophoblasts. The imbalance between lipid peroxides and the antioxidative status is not only observed in the placenta, but also in the circulating blood of women with pre-eclampsia. Serum levels of lipid peroxides in pre-eclampsia are higher, and levels of antioxidants – polyunsaturated fatty acids, vitamin E, vitamin A, β -carotene, and glutathione – are higher than in healthy pregnancy [19-23].

w surowicy pacjentek ze stanem przedrzucawkowym jest wyższy, natomiast poziomy antyoksydantów – nienasyconych kwasów tłuszczowych, witaminy E, witaminy A, b-karotenu, glutationu są niższe niż w prawidłowej ciąży [19-23].

Nadtlenki lipidów stymulują cyklooksygenazę COX, która zwiększa produkcję prostanoidów, m.in. tromboksanu TXA₂ [24,25]. Jednocześnie hamują aktywność enzymu - syntazy prostacykliny PGI₂, co prowadzi do zmniejszenia jej produkcji. Procesy te prowadzą do zaburzenia równowagi między tromboksanem TXA₂ a prostacykliną PGI₂ i wzrostu ilorazu TXA₂/PGI₂ w preeklampsji. Uważa się, że zaburzenie równowagi TXA₂/PGI₂ jest przyczyną matczyne go nadciśnienia, zwiększonej agregacji płytek krwi i redukcji maciczo-łożyskowego przepływu krwi. Wykazano, że oksydanty stymulując produkcję tromboksanu TXA₂ w łożysku, prowadzą do skurczu naczyń łożyskowych [24, 25].

Wiele z klinicznych objawów i zmian patofizjologicznych w przebiegu stanu przedrzucawkowego może być konsekwencją zwiększonej peroksydacji lipidów [26,27]. Peroksydacja lipidów może powodować wzrost przepuszczalności komórek śródbłonna dla białek i zwiększać przyłączanie kwasów tłuszczowych do błon komórkowych endotelium [27]. Nadtlenki lipidów i oksydanty indukują również tworzenie trombiny i zmniejszają poziom antytrombiny III (AT-III), co łącznie sprzyja tworzeniu zakrzepów w naczyniach [26,27].

ROLA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA-3

Ostatnie lata przyniosły liczne publikacje na temat roli nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w prawidłowym funkcjonowaniu łożyska i zapobieganiu łożyskowemu stresu oksydacyjnego [28,29].

Stres oksydacyjny rozwija się w momencie, kiedy dochodzi do akumulacji reaktywnych rodników tlenowych uszkadzających DNA, białka i tłuszcze. W prawidłowo funkcjonującym organizmie proces ten jest ograniczany przez naturalną obronę antyoksydacyjną. Ostatnio wykazano, że suplementacja diety z zastosowaniem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 może ograniczać stres oksydacyjny poprzez wzrost zdolności antyoksydacyjnej organizmu. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach podawanie kwasów omega-3 w diecie zmniejszało łożyskowy stres oksydacyjny, wpływało również korzystnie na wzrost łożyska i płodu [29].

Jednym z czynników wpływających na rozwój stresu oksydacyjnego w organizmie jest podwyższone stężenie homocysteiny. Uzyskane ostatnio wyniki badań wskazują na negatywną zależność między spożyciem nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, zwłaszcza kwasu dokosahexanowego (DHA) a stężeniem homocysteiny. W kontekście uzyskanych wyników autorzy powyższych badań sugerują istotną rolę suplementowania nienasyconych kwasów tłuszczowych, zwłaszcza kwasu DHA w diecie kobiet ciężarnych

Lipid peroxides stimulate cyclooxygenase (COX), which boost the production of prostanoids, including thromboxane TXA₂ [24,25]. They also inhibit the activity of prostacyclin (PGI₂), which leads to decreased secretion of this enzyme. These processes are driving the imbalance between thromboxane TXA₂ and prostacyclin PGI₂, and the increase of TXA₂/PGI₂ ratio in pre-eclampsia. TXA₂/PGI₂ imbalance is believed to be the cause of maternal hypertension, increased platelet aggregation and reduced uteroplacental circulation. By stimulating placental production of thromboxane TXA₂, oxidants are thought to induce constriction of placental vessels [24, 25].

Many clinical symptoms and pathophysiological changes related to pre-eclampsia may be the consequence of increased lipid peroxidation [26,27]. Lipid peroxidation may contribute to enhanced endothelial protein permeability and may stimulate fatty acid adhesion to endothelial cells [27] Also, lipid peroxides and oxidants induce thrombin formation and reduce levels of antithrombin III (AT-III), which has the cumulative effect of increased risk of blood clots formation in vessels [26,27].

THE ROLE OF OMEGA-3 FATTY ACIDS

Recent years have seen a series of reports on the role of maternal dietary omega-3 fatty acids in maintaining placental function and prevention of placental oxidative stress [28,29].

Oxidative stress develops from accumulation of reactive oxygen species that damage DNA, proteins, and fats. This process is normally contained by the natural antioxidant defence mechanisms. Dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids was recently shown to limit oxidative stress by reinforcing the antioxidant defence system. In experimental studies on animals, dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids was confirmed to reduce placental oxidative stress, which had beneficial effects on the foetal growth and placental function [29].

Abnormally high levels of homocysteine are one of the contributing factors of oxidative stress. A negative correlation between the uptake of omega-3 polyunsaturated fatty acids with food, specifically docosahexaenoic acid (DHA), and homocysteine levels was found in the latest studies. In the context of these results, authors postulate the significant role of dietary supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids, and specifically DHA, in pregnant woman for the prevention of oxidative stress attributed to increased homocysteine levels [30].

w celu przeciwdziałania rozwojowi stresu oksydacyjnego rozwijającego się m.in. w mechanizmie podwyższonego poziomu homocysteiny [30].

Niezwykle istotnym efektem działania nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w zapobieganiu stresowi oksydacyjnemu jest ich wpływ na metabolizm prostaglandyn. Obserwuje się wpływ kwasów omega-3 na hamowanie produkcji tromboksanu A2 (TXA2) oraz hamowanie procesu apoptozy w łożysku [28].

Nienasycone kwasy tłuszczowe, zwłaszcza kwas DHA odgrywają także kluczową rolę w hamowaniu przekąźnictwa sygnałowego PGE2 uruchamianego w procesach zapalnych. W badaniach porównujących efekt hamowania przekąźnictwa PGE2 przez kwas DHA i kwas eikosapentaenowy (EPA) wykazano znacznie silniejszy efekt kwasu DHA w porównaniu do kwasu EPA. W badaniach tych wykazano, że spośród czterech receptorów PGE2, kwas DHA posiada najsilniejszy wpływ na podtyp EP1 [31].

W przebiegu stanu przedrzucawkowego proces inwazji trofoblastu do tętnic spiralnych przebiega nieprawidłowo. Inwazja trofoblastu do tętnic spiralnych jest ograniczona do części wewnątrzdoczesnowej tych naczyń, bez części biegnącej wewnątrz mięśnia macicy. Tętnice spiralne, które nie przeszły kompletnego spektrum przemian są znacznie węższe. Średnica tętnic spiralnych u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym jest mniejsza niż połowa średnicy tychże naczyń w prawidłowej ciąży. Pozostają one również reaktywne na działanie leków naczynioaktywnych. Liczba tętnic spiralnych, do których wnika trofoblast jest zmniejszona. Zmiany te powodują redukcję maciczno-łożyskowego przepływu krwi u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym [32-34].

Za jeden z najistotniejszych czynników patogenezycznych prowadzących do niewłaściwej inwazji trofoblastu w preeklampsji uważa się nieprawidłową aktywację odpowiedzi zapalnej [9-11]. Nieprawidłowa adaptacja macicznego układu odpornościowego w przebiegu stanu przedrzucawkowego jest związana z aktywacją odpowiedzi swoistej i nieswoistej. Świadczy o tym nie tylko zaburzenie równowagi Th1/Th2, ale także limfocytów Th17/Treg CD4⁺CD25^{bright} czy też wzrost ekspresji czynników TLR4 i NF-kappa B obserwowane u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym [12-16].

W kontekście najnowszych doniesień na temat roli aktywacji odpowiedzi zapalnej w patogenezie stanu przedrzucawkowego niezwykle istotny wydaje się być efekt przeciwzapalny nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3. Zaobserwowano, że nienasycone kwasy tłuszczowe poprzez regulację ekspresji genów hamują syntezę cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6, IL-8 i TNF-alfa), białek adhezyjnych, jak również enzymów biorących udział w wytwarzaniu prozapalnych eikozonoidów [35,36].

Wśród czynników ryzyka rozwoju stanu przedrzucawkowego, jako najważniejsze wymienia się cukrzycę, przebyty epizod stanu przedrzucawkowego w po-

Omega-3 polyunsaturated fatty acids are also known to prevent oxidative stress by regulating prostaglandin metabolism. Omega-3 polyunsaturated fatty acids are also observed to inhibit the production of thromboxane A2 (TXA2) and apoptosis in the placenta [28].

Polyunsaturated fatty acids, specifically DHA, play a key role in inhibiting PGE2 signalling pathway in inflammatory conditions. In a comparison of the inhibitory effect of DHA and eicosapentaenoic acid (EPA), DHA was proved to induce more powerful PGE2 signalling pathway inhibition. Out of all four PGE2 receptors, DHA was revealed to have the most powerful effect on EP1 subtype [31].

Trophoblast invasion of spiral arteries is abnormal in pre-eclampsia. Invasion of spiral arteries by trophoblasts is limited to the intradecidual section of these vessels, and does not cover the section inside the uterus. Spiral arteries are significantly narrower following this type of incomplete transformation. The diameter of the spiral arteries in pre-eclampsia is smaller than half the typical diameter in normal pregnancy. Vascular reactivity of these spiral arteries to vasoactive drugs was also observed. Trophoblast invasion covers a limited number of spiral arteries. These changes reduce uteroplacental circulation in patients with pre-eclampsia [32-34].

Inflammatory response disorders are believed to be one of the most important pathogenetic factors of abnormal trophoblast invasion in pre-eclampsia [9-11]. Incorrect adaptation of the maternal immune system in pre-eclampsia is associated with the activation of specific and non-specific immune response. This is evidenced not only in Th1/Th2 imbalance, but also Th17/Treg CD4⁺CD25^{bright} lymphocyte imbalance, and increased TLR4 and NF-kappa B expression in patients with pre-eclampsia [12-16].

The anti-inflammatory effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids appear to be essential in the context of the latest reports on the activation of inflammatory response in pre-eclampsia. By regulating gene expression, polyunsaturated fatty acids inhibit the synthesis of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-8, and TNF-alpha), adhesive proteins, as well as enzymes involved in the production of pro-inflammatory eicosanoids [35,36].

przedniej ciąży, wiek matki poniżej 20. roku życia lub powyżej 40. roku życia, przewlekłe nadciśnienie, przewlekłą chorobę nerek, zespół antyfosfolipidowy, trombofilie, choroby układu, cięższe wielopłodowa, otyłość, niską wagę urodzeniową matki, stan przedrzucawkowy w rodzinie (matka, siostra), ale również czynniki takie jak: ograniczoną ekspozycję na nasienie partnera przed zajściem w ciążę. Z wyżej wymienionych czynników wystąpienie dwóch czynników zawsze należy kwalifikować, jako wysokie ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego [37,38].

Pomimo wielu wysiłków kwalifikacja kobiet do grup ryzyka i stosowanie profilaktyki wydaje się wzbudzać wiele kontrowersji, przede wszystkim ze względu na niewyjaśnioną dotąd etiologię preeklampsji. Przeprowadzono szereg prób z różnymi grupami leków dla stworzenia wytycznych, które mogłyby być zastosowane w profilaktyce kobiet zagrożonych. Wśród przeprowadzonych badań stosowano farmaceutyki z grup m.in. heparyn, leków przeciwplatek, nie zaniechano również prób suplementacji diety [39,40]. Wśród suplementów badano między innymi wpływ L-Argininy, witaminy C, E, wapnia, cynku oraz nienasyconych kwasów tłuszczowych [41].

W badaniach epidemiologicznych zaobserwowano częstsze występowanie stanu przedrzucawkowego u kobiet ciężarnych stosujących dietę ubogą w ryby [42,43]. Preeklampsja występowała również częściej u kobiet ciężarnych z niskim poziomem nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w erytrocytach [44]. Stan przedrzucawkowy występował 7,6 razy częściej u kobiet z niskim poziomem kwasów omega-3 w diecie i niskim poziomem tych kwasów w erytrocytach w porównaniu do kobiet ciężarnych, u których poziom nienasyconych kwasów omega-3 w erytrocytach wskazywał na ich wysoki udział w diecie [39]. Ponadto, u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym zaobserwowano wysoki poziom kwasów tłuszczowych omega-6 oraz niski poziom antyoksydantów [45].

Kontrolowane, randomizowane badania kliniczne dotyczące wpływu DHA na zmniejszenie ryzyka stanu przedrzucawkowego nie są jednoznaczne [46-50]. Ostatnie dane nie wykazały związku pomiędzy suplementacją 800 mg DHA a występowaniem stanu przedrzucawkowego [48]. W tym badaniu, jednak nie oceniano poziomu DHA w krwi pepowinowej. Opierano się jedynie na zaleceniach, jakie otrzymały kobiety ciężarne w grupie, która miała przyjmować kwas DHA. Również przeprowadzona przez Makrides i wsp. metaanaliza opublikowana w bazie *Cochrane* w 2006 roku wskazuje, że nie ma wystarczających dowodów, aby rutynowo zalecać olej rybi w celu redukcji występowania stanu przedrzucawkowego [49]. W nowszej metaanalizie z 2011 roku przeprowadzonej przez Duley i wsp. wskazano na brak wystarczających danych, aby ocenić skuteczność oleju rybiego w prewencji i leczeniu stanu przedrzucawkowego [50].

Diabetes, a history of pre-eclampsia episodes in previous pregnancies, maternal age below 20 years and over 40 years, chronic hypertension, chronic renal disease, antiphospholipid syndrome, thrombophilia, systemic diseases, multiple pregnancy, obesity, maternal low birth weight, a family history of pre-eclampsia (mother, sister), and limited exposure to partner's sperm prior to conception are the risk factors of pre-eclampsia. If at least two of these factors are present, patients should be considered high risk for pre-eclampsia [37,38].

Despite many efforts, classification of high-risk patients and prophylaxis still remain controversial, mainly because of unexplained aetiology of pre-eclampsia. A number of tests were conducted with a variety of drugs to establish prevention guidelines for high-risk patients. The studies covered heparins, anti-platelet drugs, as well as dietary supplementation [39,40]. The effects of dietary supplementation with L-arginine, vitamin C and E, calcium, zinc, and polyunsaturated fatty acids were tested [41].

Higher incidence rates of pre-eclampsia have been confirmed in epidemiological studies in pregnant women whose diet was low in fish [42,43]. Pre-eclampsia was also more common in pregnant women with low erythrocyte levels of omega-3 polyunsaturated fatty acids [44]. Pre-eclampsia was 7.6 times more common in women with low dietary and erythrocyte levels of omega-3 polyunsaturated fatty acids as compared to pregnant women who consumed high quantities of omega-3 polyunsaturated fatty acids, as evidenced in high erythrocyte omega-3 levels [39]. Also, high levels of omega-6 fatty acids and low antioxidant levels were observed in patients with pre-eclampsia [45].

The results of a controlled randomized clinical study on the effects of DHA on the risk of pre-eclampsia are not conclusive [46-50]. The latest data revealed that there is no link between dietary supplementation with 800 mg DHA and the incidence of pre-eclampsia [48]. However, this study did not test cord blood DHA levels. It was based only on recommendations for pregnant women assigned to the DHA supplementation group. A meta-analysis by Makrides et al. published in *Cochrane* in 2006 indicate there is insufficient evidence to routinely recommend supplementation with fish oil to reduce the risk of pre-eclampsia [49]. In the latest meta-analysis of 2011 by Duley et al., data was not sufficient to evaluate the effectiveness of fish oil supplementation in prevention and treatment of pre-eclampsia [50].

Pomimo niejednoznacznych wyników badań dotyczących kwasów omega-3 w profilaktyce stanu przedrzucawkowego Kanadyjskie Towarzystwo Nadcisnienia (*Canadian Hypertension Society*) w swoich rekomendacjach dotyczących profilaktyki i niefarmakologicznego postępowania w przypadkach stanu przedrzucawkowego zaleca stosowanie nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 obok niskich dawek kwasu acetylosalicylowego i wapnia, zwłaszcza u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka rozwoju wczesnego stanu przedrzucawkowego (*early-onset pre-eclampsia*) [51].

PODSUMOWANIE

Dotychczasowe wyniki badań dostarczają wciąż nowych informacji na temat patogenezę stanu przedrzucawkowego. Pojawienie się klinicznych objawów choroby jest jej ostatnim etapem, do którego dochodzi w wyniku szeregu procesów patologicznych prowadzących do niewłaściwej inwazji trofoblastu, a następnie uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Stwierdzony łożyskowy stres oksydacyjny, zaburzenie równowagi PGI₂/TXA₂ oraz aktywacja uogólnionej odpowiedzi zapalnej u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym, uzasadniają podjęcie prób zastosowania terapii antyoksydacyjnej i przeciwzapalnej u kobiet z grup ryzyka stanu przedrzucawkowego lub u pacjentek z już rozwiniętym zespołem chorobowym.

Odkryte ostatnio właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 uzasadniają podjęcie kolejnych prób i dalszych badań dotyczących roli tych kwasów w profilaktyce i leczeniu stanu przedrzucawkowego.

Despite the inconclusive results on the role of omega-3 fatty acids in prophylaxis of pre-eclampsia, the Canadian Hypertension Society's recommendations on prophylaxis and non-pharmacologic management of pre-eclampsia include supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids along with low doses of acetylsalicylic acid and calcium, especially in women exposed to high risk of early-onset pre-eclampsia [51].

SUMMARY

The latest studies shed new light on the pathogenesis of pre-eclampsia. The onset of clinical symptoms of pre-eclampsia marks the last stage of the disease as the consequence of an array of pathological processes leading to abnormal trophoblast invasion and endothelial damage. Placental oxidative stress, PGI₂/TXA₂ imbalance, and systemic inflammatory response were also observed in women with pre-eclampsia, which could justify introduction of anti-oxidative and anti-inflammatory therapy in women at high risk of pre-eclampsia or with established pre-eclampsia.

The anti-oxidative and anti-inflammatory properties of omega-3 polyunsaturated fatty acids make it reasonable to continue research on the role of omega-3 in the prophylaxis and management of pre-eclampsia.

Piśmiennictwo / References:

1. **Goodburn E, Cambell O.** Reducing maternal mortality in the developing world: sector-wide approaches may be the key. *Br Med Journal* 2001;322:917-920.
2. **Hill K, AbouZahr C, Wardlaw T.** Estimates of maternal mortality for 1995. *Bulletin of the World Health Organisation* 2001;79:182-193.
3. **Norris M, Perico N, Remuzzi G.** Mechanism of the disease: pre-eclampsia. *Nature Nephrology* 2005;1:98-114.
4. **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.
5. **Walsh SW, Wang Y, Jesse R.** Placental production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in pre-eclampsia. *Hyper tens Pregnancy* 1996;15:101-111.
6. **Walsh SW, Wang Y, Jesse R.** Peroxide induces vasoconstriction in the human placenta by stimulating thromboxane. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1007-1012.
7. **Walsh SW, Wang Y.** Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1888-1893.
8. **Stark JM.** Preeclampsia and cytokine induced oxidative stress. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:105-109.
9. **Sacks GP, Studena K, Sargent IL, Redman CWG.** Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:80-86.
10. **Borzichowski AM, Sargent IL, Redman CW.** Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(5):309-316.
11. **Redman CW, Sargent IL.** Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol.* 2004 Nov; 24(6):565-70.
12. **Darmochwał-Kolarz D, Leszczynska-Gorzela B, Rolinski J, Oleszczuk J.** T helper1- and T helper 2-type cytokine imbalance in pregnant women with pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;86:165-170.
13. **Darmochwał-Kolarz D, Leszczynska-Gorzela B, Rolinski J, Oleszczuk J.** The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:381-386.

14. **Darmochwał-Kolarz D, Saito S, Rolinski J, Tabarkiewicz J, Kolarz B, Leszczynska-Gorzela B, Oleszczuk J.** Activated T lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:39-45.
15. **Sasaki Y, Darmochwał-Kolarz D, Suzuki D et al.** Proportion of peripheral blood and decidual CD4⁺ CD25^{bright} regulatory T cells in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol* 2007;149:139-145.
16. **Darmochwał-Kolarz D, Kludka-Sternik M, Tabarkiewicz J et al.** The predominance of Th17 lymphocytes and decreased number and function of Treg cells in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2012;93:75-81.
17. **Walsh SW, Wang Y.** Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1888-1893.
18. **Wang Y, Walsh SW, Kay HH.** Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:946-949.
19. **Mackay VA, Huda SS, Stewart FM et al.** Preeclampsia is associated with compromised maternal synthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids, leading to offspring deficiency. *Hypertension* 2012;60(4):1078-1085.
20. **Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD et al.** Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1992;79:897-901.
21. **Wang Y, Walsh SW.** Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J Soc Gynecol Invest* 1996;3:179-184.
22. **Wisdom SJ, Wilson R, McKillop JH, Walker JJ.** Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1701-1704.
23. **Kulmacz RJ, Lands WEM.** Requirements for hydroperoxide by the cyclooxygenase and peroxidase activities of prostaglandin H synthase. *Prostaglandins* 1983;25:531-540.
24. **Walsh SW, Wang Y, Jesse R.** Placental production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *Hyper tens Pregnancy* 1996;15:101-111.
25. **Barrowcliffe W, Gray E, Kerry PJ et al.** Triglyceride rich lipoproteins are responsible for thrombin generation induced by lipid peroxides. *Thromb Haemost* 1984;52:7-10.
26. **Endresen MJ, Lorentzen B, Henriksen T.** Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:440-447.
27. **Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN et al.** Lipid peroxidation in pregnancy: new perspectives on preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 161(1989)1025-1034.
28. **Jones ML, Mark PJ, Waddell BJ.** Maternal dietary omega-3 fatty acids and placental function. *Reproduction* 2014; (PubMed-online).
29. **Jones ML, Mark PJ, Mori TA et al.** Maternal diet ary omega-3 fatty acid supplementation reduces placental oxidative stress and increases fetal and placental growth in the rat. *Biol Reprod* 2013;14 (88):37-42.
30. **D'Souza V, Chavan-Gautam P, Joshi S.** Counteracting oxidative stress in pregnancy through modulation of maternal micronutrients and omega-3 fatty acids. *Curr Med Chem* 2013;20(37):4777-83.
31. **Ruan D, So SP.** Screening and identification of dietary oils and unsaturated fatty acids in inhibiting inflammatory prostaglandin E2 signaling in fat stromal cells. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:143-150.
32. **Pijnenborg R.** Trophoblast invasion and placentation: morphological aspect. *Trophoblast Research* 1990;4:33-50.
33. **Khong TY, Sawyer IH, Heryet AR.** An immunohistologic study of endothelialisation of uteroplacental vessels in human pregnancy – Evidence that endothelium is focally disrupted by trophoblast in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;157:751-756.
34. **Kharfi A, Giguere Y, Sapin V et al.** Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clinical Biochemistry* 2003; 36:323-331.
35. **Schubert R, Kitz R, Beermann C et al.** Influence of low-dose polyunsaturated fatty acids supplementation on the inflammatory response of health adults. *Nutrition*. 2007;23(10):724-30.
36. **Weaver KL, Ivester P, Seeds M et al.** Effect of diet ary fatty acids on inflammatory gene expression in health humans. *J Biol Chem* 2009;284(23):15400-15407.
37. **ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics.** ACOG practice bulletin No.33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*.2002;99,159-167.
38. **Robillard PY, Dekker GA, Hulsey TC.** Revisiting the epidemiological standard of preeclampsia: primigravidity or primipaternity? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;84:37-41.
39. **Bujold E.** Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction women with abnormal artery Doppler. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada*.2009;31(9):818-826.
40. **Gris JC, Chauleur C, Molinari N et al.** Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomized NOH-PE trial. *Thromb Haemost*. 2011;106(6):1053-61.
41. **Bezerra Maia E, Holanda Moura S, Marques Lopes L et al.** Prevention of preeclampsia. *J Pregnancy*. 2012;12:43-50.
42. **Greenberg JA, Bell SJ, Ausdal WV.** Omega-3 Fatty Acid supplementation during pregnancy. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1(4):162-169.
43. **Gerrard J, Popeski D, Ebbeling L et al.** Dietary omega 3 fatty acids and gestational hypertension in the Inuit. *Arctic Med Res* 1991;Suppl:763-767.
44. **Qiu C, Sanchez SE, Larrabure G et al.** Erythrocyte omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids and preeclampsia risk in Peruvian women. *Arch Gynecol Obstet* 2006;274(2):97-103.
45. **Williams MA, Zingheim RW, King IB, Zebelman AM.** Omega-3 fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia. *Epidemiology* 1995;6(3):232-7.
46. **Mehendale S, Kilari A, Dangat K et al.** Fatty acids, antioxidants, and oxidative stress in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;100(3):234-8.
47. **Zhou SJ, Yelland L, McPhee AJ et al.** Fish-oil supplementation in pregnancy does not reduce the risk of gestational diabetes or preeclampsia. *Am J Clin Nutr* 2012;95(6):1378-84.
48. **Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al.** Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG* 2000;107(3):382-95.

49. **Makrides M, Duley L, Olsen SF.** Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003402.
50. **Duley L.** Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension. *Clin Evid (Online)* 2011;2011.
51. **Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF et al.** Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ.* 1997; 157(7):907-19.