



Ο ρόλος της βιταμίνης D στην πρόβλεψη του πρόωρου τοκετού

Χατζούλα Μεταξία

Μαία MSc, Α' Μαιευτική και Γυναικολογική κλινική, Γ.Ν.Παπαγεωργίου

Εισαγωγή: Η αναγνώριση των γυναικών που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (PTB) είναι συχνά δύσκολη. Περισσότερες από τις μισές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού θα γεννήσουν τελειόμηνα νεογνά.

Σκοπός: Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της βιταμίνης D της εγκύου με τον πρόωρο τοκετό.

Μέθοδοι: Έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση της υπάρχουσας ηλεκτρονικής και έντυπης βιβλιογραφίας.

Αποτελέσματα: Υπάρχουν διαφωνίες μεταξύ των ερευνητών για τη σχέση μεταξύ της έλλειψης της βιταμίνης D στην διάρκεια της κύησης και του πρόωρου τοκετού. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες, η έλλειψη της βιταμίνης D κατά την διάρκεια της κύησης σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, ενώ άλλες μελέτες υποστηρίζουν το αντίθετο.

Συμπεράσματα: Υπάρχει ανάγκη για περισσότερες μελέτες στο μέλλον σχετικά με την επίδραση της μητρικής βιταμίνης D και της συμπληρωματικής χορήγησης στον πρόωρο τοκετό, καθώς η πρόληψη του πρόωρου τοκετού αποτελεί παγκόσμια προτεραιότητα.

Λέξεις-κλειδιά: βιταμίνη D, εγκυμοσύνη, μετά-ανάλυση, πρόωρος τοκετός, πρωτεΐνη σύνδεσης βιταμίνης D

Introduction: The identification of women at high risk for preterm birth (PTB) is often difficult. More than half of women at increased risk of preterm delivery will give birth to full-term newborns.

Objectives: The investigation of the relationship between a mother's vitamin D and preterm labor.

Methods: There was a literature review of the existing electronic and printed bibliography.

Results: There is disagreement among researchers about the relationship between the lack of vitamin D during pregnancy and preterm birth. According to some studies, a lack of vitamin D during pregnancy is associated with an increased risk of preterm birth, and there are other studies which argued the opposite.

Conclusion: There is a need for further studies about the effect of vitamin D in the mother's serum and vitamin D supplementation to preterm birth, since the prevention of preterm labor represents a global priority.

Keywords: a meta-analysis, pregnancy, premature birth, Vitamin D, vitamin D binding protein



1. Εισαγωγή

Ο πρόωρος τοκετός (<37 εβδομάδες κύησης) αποτελεί το πιο σημαντικό κλινικό πρόβλημα που συναντάται στην μαιευτική στις ανεπτυγμένες χώρες, με ποσοστό 5-18% παγκοσμίως, με αυξητική τάση τις τελευταίες δεκαετίες (March of Dimes Foundation, 2009). Από τους περίπου 15 εκατομμύρια πρόωρους τοκετούς που συμβαίνουν κάθε χρόνο, 1,1 εκατομμύρια νεογνά καταλήγουν εξαιτίας των επιπλοκών τους, με το 75% αυτών να απαντώνται σε δεκαπέντε χώρες (συμπεριλαμβανομένων των Η.Π.Α.) (NorwitzandJ & Robinson, 2001, March of Dimes, PMNCH, Save the Children, and WHO, 2002). Παρά την πρόοδο της εμβρυομητρικής ιατρικής και της νεογνολογίας κατά την τελευταία δεκαετία, που είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των ποσοστών επιβίωσης, ιδίως των εξαιρετικά πρόωρων νεογνών (24-27 εβδομάδων κύησης), δυστυχώς η σχετιζόμενη νοσηρότητα παραμένει σημαντική, με το ένα τέταρτο των νεογνών αυτών να υποφέρει από τουλάχιστον μια σοβαρή επιπλοκή, όπως χρόνια πνευμονοπάθεια, μειωμένη νοητική ανάπτυξη, εγκεφαλική παράλυση, κώφωση ή τύφλωση (Chandiramani et al., 2007, Johnson et al., 2009). Ακόμη και τα πρόωρα νεογνά των 32 με 36 εβδομάδων κύησης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, δυσκολίες σίτισης, αστάθεια θερμοκρασίας, ίκτερο και καθυστερημένη εγκεφαλική ανάπτυξη (Kugelmannand & Colin, 2013).

Παράλληλα με τις ιατρικές επιπλοκές του πρόωρου τοκετού υπάρχει και μια σημαντική οικονομική επιβάρυνση της κοινωνίας όσο αναφορά την παροχή βραχύ- και μακροπρόθεσμης ιατρικής φροντίδας. Στοιχεία από τις Η.Π.Α. δείχνουν ότι η νοσοκομειακή φροντίδα των πρόωρων νεογνών είναι 10 φορές μεγαλύτερη από αυτή των τελειόμηνων. Το 2005, το κόστος των πρόωρων γεννήσεων στις Η.Π.Α. ήταν \$26,2 δις σε ιατρική και εκπαιδευτική φροντίδα (March of Dimes, PMNCH, Save the Children, and WHO, 2002, March of Dimes Foundation, 2009). Ένα άλλο κόστος, το οποίο από την φύση του είναι δύσκολο να υπολογιστεί, είναι η συναισθηματική και ψυχολογική επιβάρυνση των οικογενειών τους (Georgiou et al., 2015).

Η βιταμίνη D είναι ένα συνένζυμο απαραίτητο για την κανονική ρύθμιση πολλών συστημάτων του σώματος, καθώς και της φυσιολογικής ανθρώπινης αύξησης και ανάπτυξης (Bandeira et al., 2006, Holick, 2007, Dror & Allen, 2010). Η έλλειψη ή η ανεπάρκεια της κατά την κύηση, έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μια ποικιλία δυσμενών αποτελεσμάτων της μητέρας και του εμβρύου, όπως του σακχαρώδη διαβήτη κύησης (GMD), της προεκλαμψίας και της υπολειπόμενης ενδομήτριας ανάπτυξης (IUGR) (Dror & Allen, 2010).

Υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών αναφορικά με την σχέση μεταξύ βιταμίνης D και πρόωρου τοκετού. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες, η έλλειψη της βιταμίνης D κατά την διάρκεια της κύησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού. Ο Wagner et al. (2015), αναφέρει ότι έγκυες με συγκέντρωση στον ορό βιταμίνης D μικρότερης των 20 ng/mL είχαν 3,18 μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού συγκριτικά με εγκύους με συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 40 ng/mL. Σύμφωνα με τον Bodnar et al. (2015), ο κίνδυνος του πρόωρου τοκετού ελαττώνεται σημαντικά όταν οι συγκεντρώσεις στον ορό της 25-υδροξυβιταμίνης D κυμαίνονται περίπου στα 36 ng/mL. Όπως αναφέρει ο Shibata et al. (2011), χαμηλότερα επίπεδα της βιταμίνης D μεταξύ εγκύων γυναικών της Ιαπωνίας σχετίζονται με πρόωρο τοκετό. Αντίθετα, ο Zhou et al. (2014) αναφέρει ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης D σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, καθώς ομάδες στην νότια Κίνα με υψηλά επίπεδα (μητρική 25(OH)D \geq 30 ng/mL) εμφάνισαν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με ομάδες με χαμηλά (\geq 20ng/mL) και μεσαία (20–30ng/mL) επίπεδα. Αντιθέτως, υπάρχουν μελέτες που δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D και του πρόωρου τοκετού (Flood-Nichols et al., 2015, Rodriguez et al., 2015).



2. Μέθοδοι

Έγινε βιβλιογραφική ανασκόπηση της υπάρχουσας ηλεκτρονικής και έντυπης βιβλιογραφίας, χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες λέξεις κλειδιά και συνδυασμό αυτών: βιταμίνη D, εγκυμοσύνη, μετά-ανάλυση, πρόωρος τοκετός, πρωτεΐνη σύνδεσης βιταμίνης D.

3. Αποτελέσματα

3.1 Αιτιολογία πρόωρου τοκετού

Ο πρόωρος τοκετός (pre-term birth, PTB) μπορεί να εμφανίζεται είτε αυτόματα είτε μετά από ιατρογενή αίτια. Περίπου το 75% των PTB είναι αυτόματοι, ως αποτέλεσμα αυτόματης έναρξης του τοκετού, ενώ το υπόλοιπο 25% θεωρείται ιατρογενές εξαιτίας μητρικών (π.χ. διαβήτη), πλακουντιακών (π.χ. προεκλαμψία) ή εμβρυικών παθολογικών καταστάσεων (π.χ. ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη), που καθιστούν αναγκαίο τον τοκετό για το απειλούμενο έμβρυο και/ή τη μητέρα (Moutquin, 2003, Steer, 2006).

Η αιτιολογία του πρόωρου τοκετού είναι πολυπαραγοντική. Η πολύδυμη κύηση, ο προηγούμενος πρόωρος τοκετός, η εθνικότητα (ιδιαίτερα Νοτιοαφρικανοί) (Zhang & Savitz, 1992, Adames et al., 2000) και οι αιμορραγίες δευτέρου ή τρίτου τριμήνου, αποτελούν τις πιο συχνές αιτίες, ενώ ακολουθούν το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, η εμβρυϊκή φυσιολογία (δυσμορφίες, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης), η λοίμωξη, η πρόωρη ρήξη εμβρυϊκών μεμβρανών, η τραχηλική δυσλειτουργία, η αποκόλληση πλακούντα, η υπερδιάταση της μήτρας (πολυδράμιο ή πολύδυμη κύηση), και η γενετική προδιάθεση (οικογενειακοί παράγοντες ή γονιδιακές μεταλλάξεις) (Hall et al., 1997, Mercer et al., 1999, Genc et al., 2002, Holst & Lockwood, 2003, Goffinet, 2005, Oyelese & Ananth, 2006, Garnier, 2008).

Η αντιμετώπιση του πρόωρου τοκετού στηρίζεται στην χρήση τοκολυτικών φαρμάκων (π.χ. υποδοχείς β-αδρενεργικών αγωνιστών όπως η ριτοδρίνη ή αναστολείς των διαύλων ασβεστίου όπως η νιφεδιπίνη) για την αναστολή των συσπάσεων της μήτρας (Barden et al., 1980, Ulmsten et al., 1980), τα οποία όμως αναστέλλουν προσωρινά τον τοκετό, αλλά σπανίως τον εμποδίζουν (Goldenberg, 2002). Έτσι η τρέχουσα εφαρμογή των τοκολυτικών φαρμάκων στοχεύει κυρίως στην παράταση της κύησης μέχρι τις 48 ώρες, ώστε να επιτευχθεί η ωρίμανση των εμβρυϊκών πνευμόνων με την χορήγηση κορτικοστεροειδών στην μητέρα, και την έγκαιρη μεταφορά της σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο με τον απαιτούμενο νεογνολογικό εξοπλισμό (Lyndon, 2006).

Η πρόληψη του πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με γνωστούς παράγοντες κινδύνου στοχεύει στην μείωση των κλινικών παραγόντων κινδύνου μέσω της προγεννητικής εκπαίδευσης (π.χ. κατάλληλη διατροφή) (McGregor et al., 2001, Carlson et al., 2013), της ελάττωσης του φυσικού και συναισθηματικού στρες και της κατάχρησης ουσιών, καθώς και στην βελτιστοποίηση φαρμακολογικών παραγόντων όπως η προγεστερόνη, η χρήση της οποίας έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Iams, 2014). Η πρόληψη του πρόωρου τοκετού αποτελεί μεγαλύτερη πρόκληση για τις πρωτότοκες εγκύους χωρίς γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Τόσο η χρήση του υπερήχου, για τον εντοπισμό πρώιμων αλλαγών του τραχήλου, όσο και άλλα διαγνωστικά εργαλεία ελέγχου (βιοχημικοί δείκτες), έχουν σχετικά φτωχή ευαισθησία και θετική προγνωστική αξία για τον πρόωρο τοκετό, οδηγώντας συχνά σε δαπανηρές και μη απαραίτητες παρεμβάσεις (Goldenberg, 2002).



3.2. Βιταμίνη D και κύηση

Η βιταμίνη D θεωρείται θεμελιώδης διατροφικός παράγοντας για την ρύθμιση του μεταβολισμού των οστών, της απορρόφησης του ασβεστίου και φωσφόρου, και της διατήρησης της μυϊκής λειτουργίας, και έτσι, τα επαρκή επίπεδα της είναι απαραίτητα για την βέλτιστη υγεία. Η χοληκαλσιφερόλη ή βιταμίνη D₃, μπορεί να συντεθεί στα θηλαστικά από την 7-δεϋδροχοληστερόλη διαμέσου της κατάλληλης έκθεσης στον ήλιο, και μαζί με την εργοκαλσιφερόλη (βιταμίνη D₂), μπορούν να απορροφηθούν από την διατροφή. Στο ήπαρ, η χοληκαλσιφερόλη και η εργοκαλσιφερόλη μετατρέπονται διαδοχικά σε 25-υδροξυβιταμίνη D₃ [25(OH)D], 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη, ή καλσιδιόλη, και στη συνέχεια στα νεφρά και σε άλλους ιστούς σε 1,25-δεϋδροξυβιταμίνη D₃ [1,25(OH)2D], 1,25-δεϋδροξυχοληκαλσιφερόλη ή καλσιτριόλη (Perez-Lopez et al., 2011, Wacker et al., 2013, Faustino et al., 2015).

Κατά την διάρκεια της κύησης απαιτούνται επαρκείς συγκεντρώσεις βιταμίνης D ώστε να ικανοποιηθούν οι αυξημένες ανάγκες του εμβρύου για ασβέστιο κατά την διάρκεια της αύξησης και ανάπτυξης του (Ponsonby et al., 2010, Faustino et al., 2015). Έχει βρεθεί ότι, έγκυες που δεν λάμβαναν συμπλήρωμα βιταμίνης D κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου εμφάνισαν ελάττωση των κυκλοφορούντων επιπέδων της 25(OH)D σε σύγκριση με το πρώτο τρίμηνο (Ponsonby et al., 2010, Faustino et al., 2015). Άλλες μελέτες δείχνουν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις της 25(OH)D στην μητρική κυκλοφορία μπορεί να έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία τόσο της μητέρας όσο και του νεογέννητου (Hossain et al., 2011, Faustino et al., 2015). Αυτό επιβεβαιώνεται από μελέτες που δείχνουν ότι τα χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D στη κυκλοφορία της εγκύου σχετίζονται με τον κίνδυνο καθ' έξην αποβολών, προεκλαμψίας, διαβήτη κύησης, μητρικών λοιμώξεων, πρόωρο τοκετό, μικρά για την ηλικία γέννησης (SGA) νεογνά, και αυξημένη νοσηρότητα των νεογνών (Perez-Lopez, 2007, Hossain et al., 2011, Faustino et al., 2015).

Η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της βιταμίνης D του ορού τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου (Hollis et al., 2011, Thorne-Lyman & Fawzi, 2012). Ωστόσο, τα ευρήματα των μελετών σχετικά με την προστατευτική της δράση έναντι της μητρικής και εμβρυϊκής νοσηρότητας παραμένουν αντικρουόμενα, εξαιτίας της ετερογένειας της δόσης και της διάρκειας χορήγησης της, του χρόνου έναρξης της χορήγησης, των μητρικών παραγόντων (υπέρβαρες και παχύσαρκες, γενική υγεία πριν την κύηση), και των χρονικών εκτιμήσεων (Perez-Lopez, 2007, Hollis et al., 2011, De Regil et al., 2012, Harvey et al., 2013).

3.3 Πρωτεΐνη σύνδεσης βιταμίνης D (VDBP)

Η πρωτεΐνη σύνδεσης βιταμίνης D (vitamin D binding protein- VDBP) είναι μια 56–58 kDa α-γλοβουλίνη του πλάσματος που πρωταρχικά συντίθεται από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος. Ονομάστηκε αρχικά «συστατικό ειδικής – ομάδας» (Gc) (Hirschfeld, 1959) και αργότερα αναγνωρίστηκε ως ο κύριος μεταφορέας πρωτεΐνης του πλάσματος για την βιταμίνη D και τους μεταβολίτες της, που οδήγησε στη σημερινή ονοματολογία της (Daiger et al., 1975). Κατά την ενήλικη ζωή, τα κυκλοφορούμενα επίπεδα της VDBP παραμένουν σταθερά (Haddad, 1995). Δεν έχει βρεθεί κάποια σχέση μεταξύ της VDBP του πλάσματος και της κύριας κυκλοφορούσας μορφής και των μεταβολιτών που χρησιμοποιούνται συστηματικά για την εκτίμηση της ολικής βιταμίνης D, 25-υδροξυβιταμίνης D (25-OHD) (Bouillon et al., 1977). Η VDBP ενισχύει τον πολυμερισμό της ακτίνης των κατεστραμμένων ή λυμένων κυττάρων των τραυματισμένων ή φλεγμονωδών ιστών, και αυξάνει την χημειοτακτική επίδραση της C5a στην μετανάστευση των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων ως απάντηση στον



τραυματισμό ή στην φλεγμονή (Bouillon et al., 1977, Haddad, 1982, Bikle et al., 1985, 1986, Perez, 1994, Piquette et al., 1994, Gomme & Bertolini, 2004).

Εκτός από το πλάσμα, η VDBP έχει ανιχνευτεί και σε άλλα βιολογικά υγρά όπως το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, τα ούρα, το μητρικό γάλα και το κολποτραχηλικό υγρό (Peterson, 1971, Hollis et al., 1986, Dasari et al., 2007, Shaw et al., 2007, Tang et al., 2007). Επιπρόσθετα, σε μελέτες έχει φανεί μια αυξημένη έκφραση της VDBP σε σχέση με τον αυτόματο πρόωρο τοκετό (Pereira et al., 2007) και την πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών (preterm PROM) (Liong et al., 2013), υποδεικνύοντας την VDBP ως έναν πιθανό βιολογικό δείκτη του πρόωρου τοκετού (Blencowe et al., 2012). Ο Bouillon et al. (1977), αναφέρει την ύπαρξη αυξημένων επιπέδων VDBP του ορού στην εγκυμοσύνη και σε γυναίκες υπό θεραπεία με οιστρογόνα. Επίσης, άλλες μελέτες έχουν εντοπίσει την μητρική VDBP στην κυτταρική επιφάνεια της ανθρώπινης πλακουντιακής τροφοβλάστης (Emerson et al., 1983, 1985, Nestler et al., 1987).

3.4 Έλλειψη βιταμίνης D και πρόωρος τοκετός

Η έλλειψη της βιταμίνης D στην διάρκεια της κύησης και η σχέση της με τον πρόωρο τοκετό έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών. Σε μία μετά-ανάλυση, τα αποτελέσματα 10 μελετών έδειξαν ότι η μητρική έλλειψη της βιταμίνης D σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού, ενώ σε 6 μελέτες η σύγκριση της μέσης διαφοράς της PTB ομάδας και της ομάδας ελέγχου δεν έδειξε καμία στατιστική διαφορά (Schneuer et al., 2014). Σε μια άλλη μετά-ανάλυση φάνηκε ότι οι έγκυες γυναίκες με έλλειψη βιταμίνης D εμφάνιζαν ένα αυξημένο κίνδυνο για PTB (OR = 1.58, 95% CI: 1.08–2.31) (Wei et al., 2014).

Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια των ερευνών αναφορικά με τον ορισμό της ανεπάρκειας της βιταμίνης D (Wetta et al., 2014), της μεθόδου υπολογισμού της, (όπως η LC-MS και η ELISA), του ορισμού του πρόωρου τοκετού (≤ 37 εβδομάδες κύησης ή ≤ 35 εβδομάδες κύησης), του χρόνου συλλογής του αίματος, της εποχής, της φυλής, της διατροφής κατά την κύηση και της έκθεσης στον ήλιο (Schneuer et al., 2014).

Στην εγκυμοσύνη, η βιταμίνη D παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση των φυσιολογικών επιπέδων στον ορό του ασβεστίου και του φωσφόρου (Ponsonby et al., 2010), ενώ έχει ταυτόχρονα έναν ανοσορυθμιστικό ρόλο στην διέγερση της αντιμικροβιακής δραστηριότητας (Liu & Hewison, 2011). Ο πρόωρος τοκετός είναι ένα ετερογενές σύνδρομο που συνήθως προκαλείται από λοίμωξη και φλεγμονή. Έχει υποθεθεί ότι η βιταμίνη D, δρώντας ως ανοσολογικός ρυθμιστής, μπορεί να μειώσει την πιθανότητα ενός πρόωρου τοκετού αναστέλλοντας την φλεγμονή και ρυθμίζοντας την ανοσολογική λειτουργία (Schneuer et al., 2014).

Έρευνες αναφέρουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να ρυθμίσει την αρχική ανοσολογική απάντηση στην επιφάνεια των εμβρυϊκών μεμβρανών (Liu et al., 2011), και να λειτουργήσει ως ένας ενδοκρινής ρυθμιστής της CAMP στην τροφοβλάστη, παρέχοντας έναν κύριο μηχανισμό για την ενεργοποίηση της αρχικής ανοσολογικής απόκρισης στον πλακούντα (Evans et al., 2006, Liu et al., 2009). Η 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D ελαττώνει τις βακτηριακές λοιμώξεις, όπως φάνηκε και από μια πρόσφατη μελέτη που δείχνει ότι η έλλειψη της βιταμίνης D είχε ισχυρή συσχέτιση με την βακτηριακή κολπίτιδα (BV) κατά την διάρκεια της κύησης (Dunlop et al., 2011). Επιπλέον ποσότητες βιταμίνης D κατά την κύηση μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού μέσα από την ελάττωση της αποίκησης του πλακούντα από βακτηριακά στελέχη κολπίτιδας (Fichorova et al., 2011, Grant, 2011). Επιπρόσθετα, η βιταμίνη D μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα VDBP για την παραγωγή αντιμικροβιακών πεπτιδίων, ενώ αντίστροφα η έλλειψη της μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στις λοιμώξεις, ελαττώνοντας την παραγωγή των αντιμικροβιακών πεπτιδίων κατά τον ίδιο τρόπο (Liu et al., 2006). Σε μία έρευνα σε πληθυσμό του Ισραήλ, φάνηκε ότι ο πολυμορφισμός Folk της πρωτεΐνης



σύνδεσης βιταμίνης D είχε σχέση με τον ιδιοπαθή πρόωρο τοκετό (Manzon et al., 2014). Όπως υποδεικνύουν τα παραπάνω ευρήματα, η επαρκής παρουσία της μητρικής βιταμίνης D κατά την κύηση έχει μια προστατευτική δράση έναντι του πρόωρου τοκετού μέσα από την ανοσολογική ρύθμιση και την αντιφλεγμονώδη δράση της.

Είναι γνωστό ότι οι δύο κύριες πηγές της βιταμίνης D είναι η έκθεση του δέρματος στην ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία B και η διατροφική πρόσληψη της. Η δερματική σύνθεση της βιταμίνης D επηρεάζεται ιδιαίτερα από την εποχή, το γεωγραφικό πλάτος, την ώρα της ημέρας, το χρώμα δέρματος, την έκταση του δέρματος που εκτίθεται, και από την χρήση αντηλιακού make-up, ώστε τα επίπεδα της βιταμίνης D ποικίλουν μεταξύ περιοχών και ατόμων. Η έλλειψη της βιταμίνης D είναι τυπική στα υψηλά γεωγραφικά πλάτη και κατά τη διάρκεια χειμώνων που χαρακτηρίζονται από μικρές περιόδους ηλιοφάνειας, όπως φάνηκε από έρευνες στο Πίτσμπουργκ των Η.Π.Α. (40°N) (Manzon et al., 2014) και στην Χάγη της Ολλανδίας (52°N) (Bodnar et al., 2007). Επομένως, η διατροφική συμπλήρωση της βιταμίνης D αποτελεί ένα φυσικό τρόπο ρύθμισης της επάρκειας της κατά την κύηση.

Η προληπτική επίδραση της χορηγούμενης βιταμίνης D κατά την κύηση έναντι στον πρόωρο τοκετό παραμένει αμφιλεγόμενη. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι η χορήγηση της σχετίζεται με ελάττωση του κινδύνου πρόωρου τοκετού, όπως για παράδειγμα οι έρευνες του Wagner et al. (2013, 2016), όπου η συγκέντρωση $25(\text{OH})\text{D} \geq 40 \text{ ng/mL}$ στον ορό μείωσε σημαντικά το κίνδυνο πρόωρου τοκετού σε σύγκριση με συγκεντρώσεις $25(\text{OH})\text{D} \leq 20 \text{ ng/mL}$. Σε άλλες έρευνες η έλλειψη της βιταμίνης D έχει σχετιστεί με την πρόωρη ρήξη των εμβρυϊκών υμένων, του πρόωρου τοκετού και της φλεγμονώδους απόκρισης (Bodnar et al., 2013, Wagner et al. 2016), ενώ άλλες έρευνες δεν επιβεβαίωσαν τις ανωτέρω σχέσεις (Baker et al., 2011, Thorp et al., 2012, Thota et al., 2014). Κάποιες πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες αναφέρουν τις μεταβολές της βιταμίνης D και της VDBP στο κοιλιοτραχηλικό υγρό της εγκύου ως πιθανούς δείκτες κοιλιακής φλεγμονής και πρόωρου τοκετού, αρκετές εβδομάδες πριν τον τοκετό (Liong et al., 2013).

4. Συμπεράσματα

Από τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν σε αυτό το άρθρο φαίνεται μια συσχέτιση μεταξύ της έλλειψης της βιταμίνης D και του κινδύνου πρόωρου τοκετού, χωρίς ωστόσο την κοινή αποδοχή αυτής της σχέσης από όλους τους ερευνητές. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, που να εστιάζουν στην ελάττωση του PTB και των συνεπειών του μέσω της ρύθμισης των επιπέδων της βιταμίνης D της εγκύου, ώστε να υπολογιστούν με ακρίβεια τα πιθανά οφέλη αυτής της χαμηλού-κόστους παρέμβασης στο μέλλον. Καθώς η πρόληψη του πρόωρου τοκετού αποτελεί μια παγκόσμια προτεραιότητα, ο έλεγχος των γυναικών που βρίσκονται σε κίνδυνο για έλλειψη βιταμίνης D και ο καθορισμός του τρόπου συμπληρωματικής χορήγησης της μπορεί να αποτελέσει στο μέλλον μια πιθανή λύση του προβλήματος.

Αναφορές

- Adams M.M., Elam-Evans L.D., Wilson H.G., & Gilbertz D.A. (2000). Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA*, 283, 1591–1596.
- Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Stuebe AM, & Boggess KA. (2011). A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol*, 28, 667–72.



- Bandeira F., Griz L., Dreyer P., Eufrazino C., Bandeira C., & Freese E. (2006). Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*, 50, 640–646
- Barden T.P., Peter J.B., & Merkatz I.R. (1980). Ritodrine hydrochloride: a betamimetic agent for use in preterm labor, pharmacology, clinical history, administration, side effects, and safety. *Obstet. Gynecol*, 56, 1–6.
- Bikle D.D, Gee, E, Halloran, B, Kowalski, M.A, & Ryzen, E., et al. (1986). Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*, 63, 954–959.
- Bikle, D.D., Siiteri, P.K., Ryzen, E., & Haddad, J.G. (1985). Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: a reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 61, 969–975.
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M.Z., Chou, D., & Moller, A.B. et al. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 379, 2162–2172.
- Bodnar, L.M., Platt, R.W., & Simhan H.N. (2015). Early pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet. Gynecol*, 125, 439–447
- Bodnar, L.M., Simhan, H.N., Powers, R.W., Frank, M.P., Cooperstein, E., & Roberts, J.M. (2007). High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J. Nutr*, 137, 447–452.
- Bodnar, L.M., Rouse, D.J., Momirova, V., Peaceman, A.M., Sciscione, A., & Spong, CY, et al. (2013). Maternal 25-hydroxyvitamin D and preterm birth in twin gestations. *Obstet Gynecol*, 122, 91–8.
- Bouillon, R., van Baelen, H., & de Moor, P. (1980). Comparative study of the affinity of the serum vitamin D-binding protein. *J Steroid Biochem*, 13, 1029–1034.
- Bouillon, R., van Baelen, H., & de Moor, P. (1977). The measurement of the vitamin D-binding protein in human serum. *J Clin Endocrinol Metab*, 45, 225–231.
- Carlson, S.E., Colombo, J., Gajewski, B.J., Gustafson, K.M., Mundy, D., & Yeast, J., et al. (2013). DHA supplementation and pregnancy outcomes. *Am. J. Clin. Nutr*, 97, 808–815.
- Chandiramani, M., Tribe, R.M., & Shennan, A.H. (2007). “Preterm labour and prematurity, “*Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 8, 232–237.
- Daiger, S.P., Schanfield, M.S., & Cavalli-Sforza, L.L. (1975). Group-specific component (Gc) proteins bind vitamin D and 25 hydroxyvitamin D. *Proc Natl Acad Sci*, 72, 2076–2080.
- Dasari, S., Pereira, L., Reddy, A.P., Michaels, J.E., & Lu, X., et al. (2007). Comprehensive proteomic analysis of human cervical-vaginal fluid. *J Proteome Res*, 6, 1258–1268.
- De Regil, L.M., Palacios, C., Ansary, A., Kulier, R., & Peña-Rosas, J.P. (2012). Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*
- Dror, D.K. ,& Allen. L.H. (2010). Vitamin D inadequacy in pregnancy: Biology, outcomes, and interventions. *Nutr. Rev*, 68, 465–477
- Dunlop, A.L., Taylor, R.N., Tangpricha, V., Fortunato, S., & Menon, R. (2011). Maternal vitamin D, folate, and polyunsaturated fatty acid status and bacterial vaginosis during pregnancy. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol*, 11, 216-217.



- Emerson, D.L., Arnaud, P., & Galbraith, R.M. (1983). Evidence of increased Gc:actin complexes in pregnant serum: a possible result of trophoblast emobлизм. *Am J Reprod Immunol*, 4, 185–189.
- Emerson, D.L., Werner, P.A., Cheng, M.H., & Galbraith, R.M. (1985). Presence of Gc (vitamin D-binding protein) and interactions with actin in human placental tissue. *Am J Reprod Immunol Microbiol*, 7, 15–21.
- Evans, K.N., Nguyen, L., Chan, J., Innes, B.A., Bulmer, J.N., Kilby, M.D., & Hewison, M. (2006). Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol. Reprod*, 75, 816–822.
- Faustino, R., Perez-Lopez, M.D., Mezones-Holguin, E., Benites-Zapata, V.A., Thota, P., Deshpande, A., & Hernandez, A.V. (2015). Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and Sterility*, 103, 5
- Fernandez-Alonso, A.M., Dionis-Sanchez, E.C., Chedraui, P., Gonzalez-Salmeron, M.D., & Perez-Lopez, F.R. (2012). Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D status and pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet*, 116, 6–9.
- Fichorova, R.N., Onderdonk, A.B., Yamamoto, H., Delaney, M.L., DuBois, A.M., Allred, E., & Leviton, A. (2011). Extremely Low Gestation Age Newborns (ELGAN) Study Investigators. Maternal microbe-specific modulation of inflammatory response in extremely low-gestational-age newborns. *MBio*, 2
- Flood-Nichols, S.K., Tinnemore, D., Huang, R.R., Napolitano, P.G., & Ippolito, D.L. (2015). Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS ONE*, 10, e0123763.
- Genç, M.R., Gerber, S., Nesin, M., & Witkin, S.S. (2002). Polymorphism in the interleukin-1 gene complex and spontaneous preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 187, 157–163.
- Georgiou, H.M., DiQuinzio, M.K.W., Permezel, M., & Brennecke, S.P. (2015). “Predicting Preterm Labour: Current Status and Future Prospects”, Hindawi Publishing Corporation, Disease Markers.
- Goffinet, F. (2005). Primary predictors of preterm labour. *BJOG*, 112, 38–47.
- Goldenberg, R.L. (2002). The management of preterm labor. *Obstet. Gynecol*, 100, 1020–1037.
- Gomme, P.T., & Bertolini, J. (2004). Therapeutic potential of vitamin D-binding protein. *Trends Biotechnol*, 22, 340–345.
- Grant, W.B. (2011). Adequate vitamin D during pregnancy reduces the risk of premature birth by reducing placental colonization by bacterial vaginosis species. *MBio*, 2
- Haddad, J.G. (1982). Human serum binding protein for vitamin D and its metabolites (DBP): evidence that actin is the DBP binding component in human skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys*, 213, 538–544.
- Haddad, J.G. (1995). Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin): multiple tasks. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 53, 579–582.
- Hall, M.H., Danielian, P., & Lamont, R.F. (1997). “The importance of preterm birth,” in eds M.G. Elder, R. Romero, and R.F. Lamont. *Preterm Labor*. New York, NY: Churchill Livingstone Inc., 1–28.
- Harvey, N.C., Holroyd, C., Ntani, G., Javaid, K., Cooper, P., & Moon, R., et al. (2014). Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*, 18, 1–190.



- Hirschfeld, J. (1959). Immune-electrophoretic demonstration of qualitative differences in human sera and their relation to the haptoglobins. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 47, 160–168.
- Holick, M.F. (2007). Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med*, 357, 266–281
- Hollis, B.W., Pittard W.B., & Reinhardt, T.A. (1986). Relationships among vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, and vitamin D-binding protein concentrations in the plasma and milk of human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 62, 41–44.
- Hollis, B.W., Johnson, D., Hulsey, T.C., Ebeling, M., & Wagner, C.L. (2011). Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*, 26, 2341–57.
- Holst, D., & Garnier, Y. (2008). Preterm birth and inflammation-The role of genetic polymorphisms. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*, 141, 3–9.
- Hossain, N., Khanani, R., Hussain-Kanani, F., Shah, T., Arif, S., & Pal, L. (2011). High prevalence of vitamin D deficiency in Pakistani mothers and their newborns. *Int J Gynecol Obstet*, 112, 229–33.
- Iams, J.D. (2014). Identification of candidates for progesterone: why, who, how, and when? *Obstet. Gynecol*, 123, 1317–1326.
- Johnson, S., Fawke, J., & Hennessy et al. (2009). “Neurodevelopmental disability through 11 years of age in children born before 26 weeks of gestation,” *Pediatrics*, 124(2), 249-257.
- Kugelmann, A., & Colin, A.A. (2013). “Late preterm infants : near term but still in a critical developmental time period,” *Pediatrics*, 132(4), 741-751.
- Liong, S., Di Quinzio, M.K., Fleming, G., Permezel, M., & Georgiou, H.M. (2013). Is vitamin D binding protein a novel predictor of labour? *PLoS One*, 8, e76490
- Liong, S., Di Quinzio, M.K., Heng, Y.J., Fleming, G., & Permezel, M., et al. (2013). Proteomic analysis of human cervicovaginal fluid collected prior to preterm premature rupture of the fetal membranes. *Reproduction*, 145, 137–147.
- Liu, N., Kaplan, A.T., Low, J., Nguyen, L., Liu, G.Y., Equils, O., & Hewison, M. (2009). Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biol. Reprod*, 80, 398–406.
- Liu, N.Q., & Hewison, M. (2012). Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Arch. Biochem. Biophys*, 523, 37–47.
- Liu, N.Q., Kaplan, A.T., Lagishetty, V., Ouyang, Y.B., Ouyang, Y., Simmons, C.F., Equils, O., & Hewison, M. (2011). Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J. Immunol*, 186, 5968–5974.
- Liu, P.T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B.H., Krutzik, S.R., Ochoa, M.T., Schaubert, J., Wu, K., & Meinken, C., et al. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 311, 1770–1773.
- Lockwood, C.J. (2003). Testing for risk of preterm delivery. *Clin. Lab. Med*, 23, 345–360.
- Lyndon, A. (2006). Preterm labor and birth: where are we now? *J. Perinat. Neonatal Nurs*, 20, 82–84.
- Manzon, L., Altarescu, G., Tevet, A., Schimmel, M.S., Elstein, D., Samueloff, A., & Grisaru-Granovsky, S. (2014). Vitamin D receptor polymorphism FokI is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*, 177, 84–88.
- March of Dimes Foundation. (2009). *March of Dimes White Paper on Preterm Births: The Global and Regional Toll*, March of Dimes Foundation, White Plains, NY, USA.



- March of Dimes, PMNCH, Save the Children, & WHO. (2012). *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*, edited by: C. P. Howson, M. V. Kinney, J. E. Lawn, WHO, Geneva, Switzerland.
- McGregor, J.A., Allen, K.G., Harris, M.A., Reece, M., Wheeler, M., & French, J.I., et al. (2001). The omega-3 story: nutritional prevention of preterm birth and other adverse pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol. Surv*, 56(1), S1-S13.
- Mercer, B.M., Goldenberg, R.L., Moawad, A.H., Meis, P.J., Iams, J.D., & Das, A.F., et al. (1999). The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 181(1), 1216-1221
- Moutquin, J.M. (2003). Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG*, 110 (20), 30-33.
- Nestler, J.E., McLeod, J.F., Kowalski, M.A., Strauss, J.F., & Haddad, J.G. (1987). Detection of vitamin D binding protein on the surface of cytotrophoblasts isolated from human placentae. *Endocrinology*, 120, 1996-2002.
- Norwitzand, J.E.R., & Robinson, N. (2001). "A systematic approach to the management of preterm labor," *Seminars in Perinatology*, 25(4), 223-235
- Oyelese, Y., & Ananth, C.V. (2006). Placental abruption. *Obstet. Gynecol*, 108, 1005-1016.
- Pereira, L., Reddy, A.P., Jacob, T., Thomas, A., & Schneider, K.A., et al. (2007). Identification of novel protein biomarkers of preterm birth in human cervicovaginal fluid. *J Proteome Res*, 6, 1269-1276.
- Perez, H.D.(1994). Gc globulin (vitamin D-binding protein) increases binding of low concentrations of C5a des Arg to human polymorphonuclear leukocytes: an explanation for its cochemotaxin activity. *Inflammation*, 18, 215-220.
- Perez-Lopez, F.R., Chedraui, P., & Fernandez-Alonso, A.M. (2011). Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas*, 69, 27-36.
- Perez-Lopez, FR. (2007). Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. *Gynecol Endocrinol*, 23, 13-24.
- Peterson, P.A. (1971). Isolation and partial characterization of a human vitamin D-binding plasma protein. *J Biol Chem*, 246, 7748-7754.
- Piquette, C.A., Robinson-Hill, R., & Webster, R.O. (1994). Human monocyte chemotaxis to complement-derived chemotaxins is enhanced by Gc-globulin. *J Leukoc Biol*, 55, 349-354.
- Ponsonby, A.L., Lucas, R.M., Lewis, S., & Halliday, J. (2010). Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring health. *Nutrients*, 2, 389-407.
- Rodriguez, A., Garcia-Esteban, R., Basterretxea, M., Lertxundi, A., Rodriguez-Bernal, C., Iñiguez, C., Rodriguez-Dehli, C., Tardón, A., Espada, M., & Sunyer, J., et al. (2015). Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG*, 122, 1695-1704.
- Schneuer, F.J., Roberts, C.L., Guilbert, C., Simpson, J.M., Algert, C.S., Khambalia, A.Z., Tasevski, V., Ashton, A.W., Morris, J.M., & Nassar, N. (2014). Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Am. J. Clin. Nutr*, 99, 287-295.
- Shaw, J.L., Smith, C.R., & Diamandis, E.P. (2007). Proteomic analysis of human cervicovaginal fluid. *J Proteome Res*, 6, 2859-2865.



- Shibata, M., Suzuki, A., Sekiya, T., Sekiguchi, S., Asano, S., Udagawa, Y., & Itoh, M. (2011). High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *J. Bone Miner Metab*, 29, 615–620.
- Steer, P. (2006). The epidemiology of preterm labour- why have advances not equated to reduced incidence? *BJOG*, 113, 1–3.
- Tang, L.J., De Seta, F., Odreman, F., Venge, P., & Piva, C., et al. (2007). Proteomic analysis of human cervical-vaginal fluids. *J Proteome Res*, 6, 2874–2883.
- Thorne-Lyman, A., & Fawzi, W.W. (2012). Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Perinat. Epidemiol*, 26(1), 75–90.
- Thorp, J.M., Camargo, C.A., McGee, P.L., Harper, M., Klebanoff, M.A., & Sorokin, Y., et al. (2012). Vitamin D status and recurrent preterm birth: a nested case-control study in high-risk women. *BJOG*, 119, 1617–23.
- Thota, C., Menon, R., Fortunato, S.J., Brou, L., Lee, J.E., & Al-Hendy, A. (2014). 1,25- Dihydroxyvitamin D deficiency is associated with preterm birth in African American and Caucasian women. *Reprod Sci*, 21, 244–50.
- Ulmsten, U., Andersson, K.E., & Wingerup, L. (1980). Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch. Gynecol*, 229, 1–5.
- Van der Meer, I.M., Karamali, N.S., Boeke, A.J., Lips, P., Middelkoop, B.J., Verhoeven, I., & Wuister, J.D. (2006). High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am. J. Clin. Nutr*, 84, 350–353.
- Wacker, M., & Holick, M.F. (2013). Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5, 111–48.
- Wagner, C.L., Baggerly, C., McDonnell, S., Baggerly, K.A., French, C.B., Baggerly, L., Hamilton, S.A., & Hollis B.W. (2016). Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009–2011 rates. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 155, 245–251.
- Wagner, C.L., Baggerly, C., McDonnell, S.L., Baggerly, L., Hamilton, S.A., Winkler, J., Warner, G., Rodriguez, C., Shary, J.R., & Smith, P.G., et al. (2015). Post-hoc comparison of vitamin D status at three time points during pregnancy demonstrates lower risk of preterm birth with higher vitamin D closer to delivery. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 148, 256–260.
- Wagner, C.L., McNeil, R.B., Johnson, D.D., Hulsey, T.C., Ebeling, M., Robinson, C., Hamilton, S.A., & Hollis, B.W. (2013). Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: A combined analysis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 136, 313–320.
- Wei, S.Q., Qi, H.P., Luo, Z.C., & Fraser, W.D. (2013). Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J. Mater. Fetal Neonatal Med*, 26, 889–899.
- Wetta, L.A., Biggio, J.R., Cliver, S., Abramovici, A., Barnes, S., & Tita, A.T. (2014). Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia? *Am. J. Perinatol*, 31, 541–546.
- Zhang, J., & Savitz, D.A. (1992). Preterm birth subtypes among black and whites. *Epidemiology*, 3, 428–433.
- Zhou, J., Su, L., Liu, M., Liu, Y., Cao, X., Wang, Z., & Xiao, H. (2014). Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur. J. Clin. Nutr*, 68, 925–930.

Δυσκοιλιότητα;

Η αποτελεσματική, ήπια και πιο γρήγορη λύση σε σχέση με υπόθετα και πόσιμα



μικρο-κλύσμα

Πολλαπλά οφέλη



Δρα σε μόλις 5-20 λεπτά



Αρκεί μόνο 1 τπν ημέρα



Κατάλληλο στην εγκυμοσύνη & το θηλασμό από την 1η ημέρα

Εύκολο στη χρήση



Σημαντικά πιο λεπτό από υπόθετο



Εύκολη & υγιεινή εισαγωγή χωρίς τη χρήση χεριών

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Microlax®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ. Κάθε 5 τπν ορθικού διαλύματος περιέχει:

Σορβιτόλη, υγρή (κρυσταλλική)	4,4650g
Κιτρικό Νάτριο	0,4500g
70% Ξεοξικό Λαυρικό Νάτριο	0,0645g

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.3 Αντενδείξεις Υπερευαίσθησία στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Μην χρησιμοποιείτε σε περίπτωση εντερικής απόφραξης ή κολιακού άλγους αγνώστου αιτιολογίας. Ταυτόχρονη θεραπεία με κατιονανταλλακτική ρητίνη σουλφονικού πολυστυρενίου του νατρίου ή του ασβεστίου (βλέπε παράγραφο 4.5). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση** Ζητήστε ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα επιμένουν για περισσότερο από μερικές ημέρες και αποφύγετε παρατεταμένη χρήση. Η φαρμακευτική αγωγή της δυσκοιλιότητας είναι μόνο ένα πρόσθετο μέτρο σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής που περιλαμβάνει: υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών και υγρών και σύσταση για σωματική άσκηση και εκπαίδευση του εντέρου. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κατιονανταλλακτική ρητίνη σουλφονικού πολυστυρενίου του νατρίου ή του ασβεστίου (από του στόματος και από του ορθού): κίνδυνος νέκρωσης του παχέος εντέρου, πιθανώς θανατηφόρος. Συνιστάται να αποφύγετε τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε περίπτωση εξάρσης των αιμορροΐδων, πρωκτικών ραγάδων ή αιμορρογικής ορθοκολίτιδας. Πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με φλεγμονώδεις ή ελκωτικές καταστάσεις του παχέος εντέρου ή με οξεία γαστρεντερικά προβλήματα. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσης** Η ταυτόχρονη χορήγηση σορβιτόλης και ασβεστίου ή σουλφονικού πολυστυρενίου του νατρίου (χορήγηση από του στόματος / από το ορθό) αντενδείκνυται: ο κίνδυνος εντερικής νέκρωσης είναι δυναμικά θανατηφόρος. Η χρήση άλλων φαρμακευτικών ορθικών προϊόντων θα πρέπει να γίνεται σε διαφορετικές ώρες από τη χρήση του Microlax καθώς μπορεί να εκπλυθεί από τον γαστρεντερικό σωλήνα και να μην απορροφηθεί.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ 4.3 Αντενδείξεις Υπερευαίσθησία στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Μην χρησιμοποιείτε σε περίπτωση εντερικής απόφραξης ή κολιακού άλγους αγνώστου αιτιολογίας. Ταυτόχρονη θεραπεία με κατιονανταλλακτική ρητίνη σουλφονικού πολυστυρενίου του νατρίου ή του ασβεστίου (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση Ζητήστε ιατρική συμβουλή εάν τα συμπτώματα επιμένουν για περισσότερο από μερικές ημέρες και αποφύγετε παρατεταμένη χρήση. Η φαρμακευτική αγωγή της δυσκοιλιότητας είναι μόνο ένα πρόσθετο μέτρο σε έναν υγιεινό τρόπο ζωής που περιλαμβάνει: υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών και υγρών και σύσταση για σωματική άσκηση και εκπαίδευση του εντέρου. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κατιονανταλλακτική ρητίνη σουλφονικού πολυστυρενίου του νατρίου ή του ασβεστίου (από του στόματος και από του ορθού): κίνδυνος νέκρωσης του παχέος εντέρου, πιθανώς θανατηφόρος. Συνιστάται να αποφύγετε τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε περίπτωση εξάρσης των αιμορροΐδων, πρωκτικών ραγάδων ή αιμορρογικής ορθοκολίτιδας. Πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με φλεγμονώδεις ή ελκωτικές καταστάσεις του παχέος εντέρου ή με οξεία γαστρεντερικά προβλήματα. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσης** Η ταυτόχρονη χορήγηση σορβιτόλης και ασβεστίου ή σουλφονικού πολυστυρενίου του νατρίου (χορήγηση από του στόματος / από το ορθό) αντενδείκνυται: ο κίνδυνος εντερικής νέκρωσης είναι δυναμικά θανατηφόρος. Η χρήση άλλων φαρμακευτικών ορθικών προϊόντων θα πρέπει να γίνεται σε διαφορετικές ώρες από τη χρήση του Microlax καθώς μπορεί να εκπλυθεί από τον γαστρεντερικό σωλήνα και να μην απορροφηθεί.

Οργανικό σύστημα Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος Μη γνωστές	Κοιλιακό άλγος, Δυσφορία ορθοπρωκτικού Χαλαρά κόπρανα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος Μη γνωστές	Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας (π.χ. κνίδωση)

α: Περιλαμβάνει τους προτεινόμενους όρους: Κοιλιακή δυσφορία, Κοιλιακό άλγος και άλγος άνω κοιλίας.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και Αναφέρετε

ΟΜΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για ΟΜΑ τα φάρμακα. Συμπληρώνοντας την "Κίτρινη Κάρτα".

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Johnson & Johnson Hellas Consumer AE
Αιγιάλειος & Επιδαύρου 4, 15125, Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα
Περαιτέρω πληροφορίες διατίθενται από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας κατόπιν αιτήσεως.

Johnson & Johnson

ΚΑΤΑΝΑΛΩΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΑΕΕ