



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**<<Η Γονιδιακή επίδραση της βιταμίνης Α στο έμβρυο κατά την
εγκυμοσύνη>>**

<<The genetic effect of vitamin A on the fetus during pregnancy>>

Μαρία Λιβέρη 3521103

Αλκμήνη Ρουχωτά 3522161

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Καλαφάτη Ιωάννα - Παναγιώτα, Επίκουρη Καθηγήτρια

Τρίκαλα, 2025

Περιεχόμενα

- **Περίληψη**
- **Abstract**

Θεωρητικό Μέρος

- 1. Βιταμίνη Α – Ιδιότητες και Βιολογικός Ρόλος**
 - 1.1. Τύποι βιταμίνης Α και ενεργές μορφές της
 - 1.2. Φυσιολογικός ρόλος και λειτουργίες
 - 1.3. Απορρόφηση, μεταβολισμός και κατανομή στον οργανισμό
 - 1.4. Πηγές βιταμίνης Α
- 2. Διατροφικές συστάσεις στην εγκυμοσύνη**
 - 2.1. Εγκυμοσύνη και φυσιολογικές αλλαγές
 - 2.2. Διατροφικές ανάγκες σε κάθε στάδιο της εγκυμοσύνης
 - 2.3. Ρόλος της βιταμίνης Α στην εγκυμοσύνη και συνιστώμενες ποσότητες
 - 2.4. Συμπληρώματα βιταμίνης Α
- 3. Γονιδιακή Επίδραση της Βιταμίνης Α στο έμβρυο**
 - 3.1. Γονίδια – στόχοι της βιταμίνης Α στην ανάπτυξη του εμβρύου
 - 3.2. Γονιδιακή έκφραση και μηχανισμοί
 - 3.3. Κυτταρική διαφοροποίηση κατά την ανάπτυξη του εμβρύου
- 4. Κίνδυνοι από την υπερβολική και μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης Α**
 - 4.1. Υπερβολική πρόσληψη κατά την εγκυμοσύνη
 - 4.2. Τερατογένεση
 - 4.3. Μειωμένη πρόσληψη κατά την εγκυμοσύνη
 - 4.4. Ασφαλή όρια βιταμίνης Α κατά την εγκυμοσύνη

Ερευνητικό Μέρος

5. Στόχος πτυχιακής εργασίας

6. Μεθοδολογία

- ο Στρατηγική αναζήτησης
- ο Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

7. Αποτελέσματα

- ο Παρουσίαση μελετών (πίνακας)
- ο Ανάλυση ευρημάτων

8. Συζήτηση

9. Συμπεράσματα

10. Περιορισμοί

11. Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

• Βιβλιογραφία

Περίληψη

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εξετάζει στην επίδραση της βιταμίνης Α στο έμβρυο κατά την εγκυμοσύνη και επικεντρώνεται στους κινδύνους που προκύπτουν από την ανεπάρκεια ή την υπερδοσολογία της.

Τονίζεται ότι η βιταμίνη Α είναι ένα πολύ σημαντικό μικροθρεπτικό συστατικό που διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη του εμβρύου και τη διαφοροποίηση των κυττάρων στη διάρκεια της εγκυμοσύνης όταν η πρόσληψή της είναι σε φυσιολογικά όρια. Αναλύονται οι μορφές πρόσληψής της (ρετινόλη, ρετινικό οξύ, β-καροτίνη), ο βιολογικός της ρόλος καθώς και ο τρόπος απορρόφησης και μεταβολισμού της στον οργανισμό. Επιπλέον, αναφέρεται η συμμετοχή της στη ρύθμιση ορισμένων γονιδίων π.χ. Hox, GATA4, Msx-1 τα οποία είναι σημαντικά στην ανάπτυξη των οργάνων του εμβρύου. Η εργασία παρουσιάζει τους τρόπους πρόσληψης της και τα ασφαλή όρια στα διάφορα στάδια της εγκυμοσύνης καθώς και τους κινδύνους που έγκειται σε περιπτώσεις υπεροδοσολογίας π.χ. τερατογένεση. Τέλος, επισημαίνεται η σημαντικότητα της ισορροπημένης πρόσληψής της μέσω φυσικών πηγών ή συμπληρωμάτων χαμηλής δόσης και η ανάγκη για εξατομικευμένη αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης της εγκύου για αποφυγή επιπλοκών.

Abstract

This thesis investigates the role of vitamin A in fetal development during pregnancy, with a particular focus on the risks associated with both deficiency and excessive intake. Vitamin A is recognized as a critical micronutrient that contributes significantly to embryonic growth and cellular differentiation when consumed within physiological limits.

The study explores the various forms of vitamin A (retinol, retinoic acid, β-carotene), its biological functions, and the mechanisms of absorption and metabolism in the human body. Special emphasis is placed on its regulatory role in the expression of specific genes, such as Hox, GATA4, and Msx-1, which are crucial for organogenesis. Furthermore, the thesis outlines recommended intake levels during the different stages of pregnancy and highlights the potential risks of overdose, including teratogenic effects.

The findings underscore the importance of maintaining a balanced intake of vitamin A

through natural dietary sources or low-dose supplementation, alongside the need for individualized nutritional assessment of pregnant women to minimize complications and safeguard maternal-fetal health.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 : Βιταμίνη Α Ιδιότητες και Βιολογικός Ρόλος

1.1 Τύποι Βιταμίνης Α και ενεργές μορφές της :

Η βιταμίνη Α αποτελεί μια λιποδιαλυτή βιταμίνη την οποία ο ανθρώπινος οργανισμός δεν μπορεί να την συνθέσει ενδογενώς, οπότε η πρόσληψή της είναι αναγκαία μέσω της διατροφής [1]. Στον άνθρωπο υπάρχουν 3 ενεργές μορφές βιταμίνης Α (ρετσινάτη, ρετινόλη και ρετινοϊκό οξύ), ενώ η κύρια μορφή που αποθηκεύεται στο ήπαρ είναι ο ρετινυλεστέρας. Η προσχηματισμένη βιταμίνη Α που προέρχεται από προϊόντα ζωικής προέλευσης (ρετινόλη και ρετινυλεστέρας) και η προβιταμίνη Α από φυτικές πηγές (καροτενοειδή) είναι οι δύο κύριες πηγές πρόσληψης. Τα καροτενοειδή είναι οργανικές χρωστικές ουσίες που κυμαίνονται από κίτρινες έως πορτοκαλί αποχρώσεις και απαντώνται σε διάφορα φρούτα και λαχανικά [4]. Εκτός από τη σύνδεση τους με

τη βιταμίνη Α, παρουσιάζουν έντονη αντιοξειδωτική δράση, καταπολεμώντας τις ελεύθερες ρίζες και ενισχύοντας την κυτταρική προστασία. Μερικά από τα πιο γνωστά καροτενοειδή είναι το β-καροτένιο, το α-καροτένιο, η λουτεΐνη, το λυκοπένιο και η κρυπτοξανθίνη. Σημειώνεται ότι ορισμένα καροτενοειδή που υπάρχουν στα τρόφιμα, όπως το λυκοπένιο, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη, δεν μετατρέπονται σε βιταμίνη Α και θεωρούνται καροτενοειδή που δεν έχουν προβιταμινούχα δράση. Εντούτοις, έχουν άλλες σημαντικές λειτουργίες στον οργανισμό, οι οποίες δεν σχετίζονται με τον σχηματισμό βιταμίνης Α [3]. Ανάλογα με την χημική τους δομή και την προέλευση τα ρετινοειδή κατατάσσονται σε τέσσερις γενιές. Στην πρώτη γενιά ανήκουν οι φυσικές μορφές της βιταμίνης Α, όπως η ρετινόλη, ο αμφιβληστροειδής, το ολικό τρανς ρετινοϊκό οξύ (all-trans retinoic acid, ATRA), το 9-cis-ρετινοϊκό οξύ και το 13-cis-ρετινοϊκό οξύ (ισοτρετινοΐνη). Τα ρετινοειδή της δεύτερης γενιάς εξελίχθηκαν από τις μορφές της πρώτης γενιάς και περιλαμβάνουν την ετρετινάτη και την ακιτρετίνη. Στην τρίτη γενιά κατατάσσονται τα ρετινοειδή adapalene, tazarotene και bexarotene, ενώ η τέταρτη γενιά περιλαμβάνει το τριφαροτένιο, το οποίο είναι εγκεκριμένο για χρήση μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες.

1.2. Φυσιολογικός ρόλος της Βιταμίνης Α και λειτουργίες της

Η βιταμίνη Α διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε πληθώρα ζωτικών λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού [2, 4]. Συμβάλλει στη σωστή και αποδοτική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, ενισχύοντας την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων ενώ παράλληλα είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη, την αναπαραγωγή και τη διαφοροποίηση των κυττάρων μέσω της δράσης του ρετινοϊκού οξέος. Η συμβολή της είναι ζωτικής σημασίας για την αύξηση και τη

φυσιολογική λειτουργία απαραίτητων οργάνων, όπως είναι η καρδιά, οι πνεύμονες και άλλα συστήματα του οργανισμού. Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται μέσω της ρύθμισης της κυτταρικής ανάπτυξης και της διαφοροποίησης, διατηρώντας την ομοιόσταση και την ανανέωση των ιστών. Συγκεκριμένα, συμμετέχει στην προστασία της ακεραιότητας του επιθηλίου και των βλεννογόνων μεμβρανών, τα οποία συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού έναντι παθογόνων μικροοργανισμών. Ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η βιταμίνη Α βελτιώνει τον μηχανισμό άμυνας του στοματικού βλεννογόνου, την ακεραιότητα της εντερικής βλέννας ενώ παράλληλα διατηρεί τα κύτταρα του ουροθηλίου ως προς τη μορφολογία και την ποσότητα. Ιδιαίτερη σημασία έχει η συμβολή της βιταμίνη Α στην λειτουργία της όρασης. Συγκεκριμένα αποτελεί σημαντικό συστατικό της ροδοψίνης, μιας φωτοευαίσθητης πρωτεΐνης που υπάρχει στον αμφιβληστροειδή του οφθαλμού. Η ροδοψίνη ενεργοποιείται από το φως και επιτρέπει τη μετάδοση οπτικών σημάτων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, μια διαδικασία ιδιαίτερα σημαντική για την όραση σε συνθήκες χαμηλού φωτισμού [3]. Όλες οι μορφές της βιταμίνης Α παρουσιάζουν παρόμοια δομική βάση και εκτελούν τις ίδιες φυσιολογικές λειτουργίες μέσα στον οργανισμό. Η ρετινόλη είναι η πιο διαδεδομένη αποθηκευτική μορφή στον οργανισμό και συμμετέχει ως συμπαραγοντας σε ποικίλες ενζυματικές διεργασίες. Αντίθετα, το ολικό τρανς ρετινοϊκό οξύ (ATRA) παρουσιάζεται ως η κύρια βιολογικά ενεργή μορφή της βιταμίνης Α, η οποία δρα μέσω πυρηνικών υποδοχέων, ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων υπεύθυνα για την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση. Αναφορικά με το ανοσοποιητικό σύστημα, η βιταμίνη Α θεωρείται ένας αντιφλεγμονώδης παράγοντας καθώς μειώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση και ενισχύει την ανοσολογική ανοχή [2]. Παράλληλα, είναι καθοριστική για την ομαλή ανάπτυξη και διαφοροποίηση ορισμένων κυττάρων του ανοσοποιητικού, όπως τα δένδριτικά κύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα, τα οποία διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων.

1.3. Απορρόφηση , Μεταβολισμός, Κατανομή της στον οργανισμό

Η πρόσληψη της βιταμίνης Α πραγματοποιείται κυρίως μέσω της διατροφής και της στοματικής οδού [1, 3, 6]. Η απορρόφηση της ποικίλλει σημαντικά και εξαρτάται από την μορφή υπό την οποία βρίσκεται δημιουργώντας διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις μορφές ζωικής προέλευσης (ρετινόλη και τα παράγωγά της) και στα καροτενοειδή. Η ζωικής προέλευσης βιταμίνη Α απορροφάται από το λεπτό έντερο μέσω ενεργητικής μεταφοράς ή παθητικής διάχυσης. Η παρουσία λίπους στα τρόφιμα βοηθάει την είσοδο των ρετινοειδών στα εντεροκύτταρα από τον αυλό του εντέρου με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται η μέγιστη απορροφητική ικανότητα. Παράλληλα, ορισμένα μικροθρεπτικά συστατικά όπως ο ψευδάργυρος, συμβάλλει ενεργά στην αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας. Αντίθετα, οι καροτενοειδείς μορφές της βιταμίνης Α παρουσιάζουν χαμηλότερη απορροφητική ικανότητα. Η είσοδός τους στα εντεροκύτταρα πραγματοποιείται κυρίως μέσω μεταφορών όπως ο SCARB1(Scavenger Receptor Class B) και το CD36. Επιπλέον, τα θηλαστικά χρησιμοποιούν καροτενοειδείς οξυγενάσες, β-καροτενο-15,15'-οξυγενάση (BCO1) και β-καροτενο-9',10'-οξυγενάση (BCO2), ώστε να επιτευχθεί η μετατροπή της προβιταμίνης Α σε ρετινοειδή και να απορροφηθεί από τον οργανισμό. Ο μεταβολισμός των ρετινοειδών είναι μια πολύπλοκη διαδικασία, η οποία απαιτεί πολλές πρωτεΐνες και ένζυμα [5]. Η αρχική φάση λαμβάνει χώρα στο εγγύς τμήμα του λεπτού εντέρου, όπου ακολουθεί μια σειρά μεταβολικών μονοπατιών είτε εντός των εντεροκυττάρων είτε στον αυλό τους. Οι ρετινυλεστέρες πριν εισέλθουν στα εντεροκύτταρα μεταβολίζονται σε ρετινόλη στον αυλό της γαστρεντερικής οδού από μία λιπάση τριγλυκεριδίων ή μία φωσφολιπάση Β. Στα εντεροκύτταρα, η ρετινόλη εστεροποιείται και εκκρίνεται μέσω χυλομικρών στο λεμφικό σύστημα, ενώ μέρος της μετατοπίζεται σε άλλες δραστικές μορφές στο ήπαρ και στους ιστούς-στόχους. Το μεγαλύτερο μέρος των χυλομικρών καταλήγει στο ήπαρ, το οποίο αποτελεί το βασικό όργανο αποθήκευσης της βιταμίνης Α. Η β-καροτίνη, η οποία προσλαμβάνεται από φυτικές πηγές, μεταβολίζεται επίσης ενδοκυτταρικά σε βιταμίνη Α, διαδικασία η οποία ρυθμίζεται από τα επίπεδα ρετινόλης στο σώμα [3]. Ωστόσο, μόνο ένα τμήμα της β-καροτίνης μετατρέπεται σε βιταμίνη Α, ενώ το υπόλοιπο αποθηκεύεται στον λιπώδη ιστό. Η μετατροπή αυτή επηρεάζεται από την ποσότητα των καροτενοειδών στη διατροφή και την περιεκτικότητα των γευμάτων σε λιπαρά. Ο αμφιβληστροειδής που σχηματίζεται από το β-καροτένιο ανάγεται είτε σε ρετινόλη, είτε οξειδώνεται περαιτέρω σε ολικό τρανς ρετινοϊκό οξύ (ATRA), το οποίο αποτελεί το τελικό προϊόν της οξείδωσης. Αναφορικά με την κατανομή της βιταμίνης Α, με

εξαίρεση το ήπαρ μικρές ποσότητες αποθηκεύονται επίσης στον λιπώδη ιστό, στους νεφρούς και τους πνεύμονες.

1.4 Πηγές Βιταμίνης

Ο ανθρώπινος οργανισμός αδυνατεί να συνθέσει ενδογενώς βιταμίνη Α, καθιστώντας απαραίτητη τη πρόσληψη μέσω διατροφής [1, 3]. Η προσχηματισμένη βιταμίνη Α λαμβάνεται από τρόφιμα ζωικής προέλευσης, ενώ η προβιταμίνη Α από τρόφιμα φυτικής. Επιπλέον, η βιταμίνη Α βρίσκεται σε ορισμένα έλαια π.χ. ιχθυέλαιο, φοινικέλαιο καθώς και σε έναν καρπό της Βραζιλίας γνωστό ως *mauritia vinifera*. Τα δύο τελευταία αποτελούν τις σημαντικότερες και πλουσιότερες πηγές της βιταμίνης Α. Περισσότερα από 50 καροτενοειδή μπορούν να λειτουργήσουν ως προβιταμίνη Α, όμως μόνο το β-καροτένιο, το α-καροτένιο και η β-κρυπτοξανθίνη κυριαρχούν στη διατροφή του ανθρώπου. Από αυτά, το β-καροτένιο θεωρείται η σημαντικότερη μορφή και απαντάται κυρίως σε λαχανικά με κόκκινη και πορτοκαλί απόχρωση. Παράλληλα, σε μικρότερη ποσότητα βρίσκεται σε πολύχρωμα φρούτα και πράσινα λαχανικά. Η θερμική επεξεργασία και το μαγείρεμα των τροφίμων μπορούν να ενισχύσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του β-καροτένιου, αυξάνοντας την απορρόφησή του από τον οργανισμό [4]. Επιπλέον, τα πλήρως ώριμα φρούτα περιέχουν την υψηλότερη συγκέντρωση καροτενοειδών, γεγονός που τα καθιστά ιδιαίτερα θεραπευτικά [3]. Οι σημαντικότερες πηγές προσχηματισμένης βιταμίνης Α στη διατροφή προέρχονται από τρόφιμα ζωικής προέλευσης, όπως το μητρικό γάλα, το κρέας και τα υποπροϊόντα του, το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα καθώς και τα ψάρια και τα αυγά. Η ποσότητα ρετινόλης εξαρτάται από την περιεκτικότητα σε λίπος. Συγκεκριμένα, υψηλότερη συγκέντρωση λιπαρών στο γάλα συνεπάγεται μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε

ρετινόλη στα γαλακτοκομικά είδη. Εντούτοις, οι εποχιακές αλλαγές, η ποιότητα ζωικής τροφής και η φυλή μπορούν να επηρεάζουν την βιοδιαθεσιμότητα της ρετινόλης. Συνολικά, τα φυτικής προέλευσης τρόφιμα θεωρούνται πιο φτωχά σε σύγκριση με τα ζωικής σε βιταμίνη Α. Ωστόσο, ο κατάλληλος συνδυασμός και των δυο ομάδων τροφίμων μπορεί να εξασφαλίσει την επαρκή πρόσληψη, παρέχοντας τόσο προσχηματισμένη όσο και προβιταμίνη Α [4,7].

Κεφάλαιο 2 : Διατροφικές συστάσεις στην εγκυμοσύνη

2.1. Εγκυμοσύνη

Η εγκυμοσύνη διαρκεί έως και 42 εβδομάδες και χωρίζεται σε 3 τρίμηνα. Το κάθε ένα χαρακτηρίζεται από καθορισμένες διαδικασίες ανάπτυξης και διαφοροποίησης του εμβρύου και διαρκεί περίπου 13-14 εβδομάδες [11]. Αρχικά το πρώτο τρίμηνο ξεκινά με την γονιμοποίηση και εμφύτευση του ζυγωτού στη μήτρα μετά από 4 μέρες. Το ζυγωτό είναι ένα γονιμοποιημένο κύτταρο που προκύπτει από τη συνένωση ενός ωαρίου και ενός σπέρματος. Η περαιτέρω κυτταρική αύξηση και ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων οδηγούν στον σχηματισμό του εμβρύου και στις επόμενες 6 εβδομάδες ξεκινά η διαμόρφωση των βασικών ιστών και οργάνων του σώματος. Κατά τις πρώτες εβδομάδες το έμβρυο λαμβάνει θρεπτικά συστατικά από τα κύτταρα του βλεννογόνου της μήτρας, όμως από την 4η εβδομάδα και έπειτα αρχίζει να σχηματίζεται ο πλακούντας. Συγκεκριμένα, αποτελείται από εμβρυϊκό και μητρικό ιστό και συνδέεται με το έμβρυο μέσω του ομφάλιου λώρου βοηθώντας στην θρέψη και την απομάκρυνση των απόβλητων του. Μέχρι την 10η εβδομάδα αρχίζουν και γίνονται διακριτά

ορισμένα όργανα, όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος και το ήπαρ τα οποία είναι απαραίτητα για το έμβρυο. Το δεύτερο τρίμηνο χαρακτηρίζεται από ταχεία σωματική ανάπτυξη και ωρίμανση του εμβρύου, το οποίο πλέον ζυγίζει περίπου 700gr και τα όργανα του είναι λειτουργικά. Στο τέλος του δεύτερου τριμήνου το βρέφος ζυγίζει περισσότερο από 1 κιλό και έχει μήκος περίπου 30 εκατοστά. Φτάνοντας στο τρίτο τρίμηνο το βάρος και το μήκος αυξάνονται σημαντικά, ενώ είναι δυνατή η ανταλλαγή αερίων στους πλέον πλήρως ώριμους πνεύμονες. Σε όλα τα στάδια της εγκυμοσύνης, αλλά κυρίως στο πρώτο τρίμηνο το έμβρυο είναι ευάλωτο στην τερατογόνο δράση του αλκοόλ, των φαρμάκων αλλά και στην ανεπάρκεια θρεπτικών ουσιών.

Όσον αφορά τη μητέρα, στη διάρκεια της εγκυμοσύνης το σώμα της αλλάζει σημαντικά [8]. Μια γυναίκα με φυσιολογικό βάρος πριν την εγκυμοσύνη έχει καθιερωθεί ότι μπορεί να προσλάβει περίπου 12.5kg σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συγκεκριμένα, το έμβρυο αντιπροσωπεύει περίπου το 27%, το αμνιακό υγρό το 6% και ο πλακούντας το 5%. Το υπόλοιπο βάρος αποτελεί τον μητρικό ιστό, που συμπεριλαμβάνει τη μήτρα, τους μαστικούς αδένες, τον λιπώδη ιστό, τον όγκο αίματος και το εξωκυττάριο υγρό.

Στις πρώτες 10-13 εβδομάδες, η γυναίκα προσλαμβάνει περίπου το 5% του συνολικού βάρους ενώ το υπόλοιπο λαμβάνεται σταδιακά. Γυναίκες με φυσιολογικό ΔΜΣ πριν την εγκυμοσύνη συνιστάται να προσλαμβάνουν περίπου 0,4kg /βδομάδα στο 2ο και 3ο τρίμηνο ενώ για ελλιποβαρές και υπέρβαρες συνιστάται 0.5kg και 0.3kg αντίστοιχα.

Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης διαδραματίζονται και σημαντικές αλλαγές στη φυσιολογία του σώματος της γυναίκας [9]. Επηρεάζεται η καρδιαγγειακή φυσιολογία, το αιματολογικό σύστημα, η αναπνευστική και νεφρική φυσιολογία, το γαστρεντερικό και ενδοκρινικό σύστημα. Μια από τις πιο σημαντικές αλλαγές που συμβαίνουν είναι στο καρδιαγγειακό σύστημα κυρίως στο 1ο τρίμηνο. Ο καρδιακός ρυθμός αυξάνεται από την 7η κιόλας εβδομάδα και μπορεί να φτάσει έως και 20% υψηλότερα στο 3ο τρίμηνο κύησης. Αντίθετα, η αρτηριακή πίεση μειώνεται. Σημαντική τιμή που έχει μελετηθεί εκτενώς είναι το CO (καρδιακή παροχή), όπου αυξάνεται κατά την έναρξη του τοκετού και μειώνεται γρήγορα μετά την γέννηση, φθάνοντας σε φυσιολογικές τιμές 24 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Τέλος κατά την εγκυμοσύνη αυξάνεται ο όγκος του αίματος και η μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων ενώ γίνονται αλλαγές και στο σύστημα πήξης, στοχεύοντας στη μείωση της απώλειας αίματος κατά τον τοκετό.

2.2. Διατροφικές ανάγκες σε κάθε στάδιο της εγκυμοσύνης

Κατά την διάρκεια της κύησης, οι ανάγκες της μέλλουσας μητέρας σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά αυξάνονται σημαντικά, προκειμένου να εξασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξη του εμβρύου, αλλά και η διατήρηση της υγείας της [10]. Η ισορροπημένη διατροφή είναι ζωτικής σημασίας για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού. Κατά την διάρκεια του πρώτου τριμήνου η μητέρα καταναλώνει τον ίδιο αριθμό θερμίδων με αυτές που προσλάμβανε πριν την εγκυμοσύνη προσπαθώντας να μεγιστοποιήσει την πυκνότητα σε θρεπτικά συστατικά. Οι ανάγκες σε θερμίδες διαφέρουν ανά τρίμηνο κύησης. Αναφορικά με τις διεθνείς συστάσεις, συστήνεται αύξηση ημερήσιων θερμίδων κατά 85kcal στο 1ο τρίμηνο, κατά 285kcal στο 2ο τρίμηνο και κατά 475kcal στο 3ο τρίμηνο. Σε περιπτώσεις εφηβικής εγκυμοσύνης, πολλαπλής κύησης, λοιμώξεων, διαταραχών δυσανορρόφησης και έντονης σωματικής δραστηριότητας οι ενεργειακές ανάγκες αυξάνονται. Οι πρωτεΐνες είναι απαραίτητες σε όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς συμβάλλουν στη ανάπτυξη των ιστών της μητέρας και του εμβρύου και η ποσότητα διαφοροποιείται ανά τρίμηνο. Στο 1ο τρίμηνο οι συστάσεις είναι όσο και πριν την εγκυμοσύνη ενώ αυξάνεται σταδιακά στα δύο τελευταία. Συγκεκριμένα με βάση τον ΠΟΥ συστήνεται πρόσληψη 0.7g / ημέρα το 1ο τρίμηνο, 9,6g /ημέρα το 2ο τρίμηνο και 31,2g / ημέρα το 3ο τρίμηνο [8, 10, 11]. Επιπλέον, η πρόσληψη λιπών αποτελεί το 5% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης και πρέπει να περιλαμβάνει σε επαρκείς ποσότητες απαραίτητων λιπαρών οξέων. Τα ωμέγα-3 και ωμέγα-6 λιπαρά οξέα συμβάλλουν στην ομαλή ανάπτυξη του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος του εμβρύου κυρίως κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου, επομένως συστήνεται η κατανάλωση 2- 3 μερίδες ψάρια την εβδομάδα [3, 10, 11]. Αναφορικά με τους υδατάνθρακες αποτελούν το 45-60% της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης της μητέρας ενώ η ζάχαρη περιορίζεται στο 10%. Συστήνεται 4-5 μερίδες υδατανθράκων την ημέρα και συγκεκριμένα τουλάχιστον 175 γραμμάρια καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η γλυκόζη αποτελεί το κύριο μεταβολικό καύσιμο του αναπτυσσόμενου εμβρύου και προλαμβάνει την κέτωση. Επίσης οι βιταμίνες και τα μέταλλα παίζουν καίριο ρόλο στη ανάπτυξη του εμβρύου και την υγεία της μητέρας. Συγκεκριμένα το φολικό οξύ είναι μια

υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος Β την οποία δεν μπορεί να τη συνθέσει ο οργανισμός οπότε προσλαμβάνεται είτε μέσω της διατροφής είτε με συμπληρώματα. Είναι αναγκαίο για την διαίρεση των κυττάρων τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου, για αυτό συνιστάται η κατανάλωση 400-600 γραμμαρίων ημερησίως, ιδιαίτερα πριν από τη σύλληψη και κατά το πρώτο τρίμηνο. Η ανεπάρκεια φολικού οξέος σχετίζεται με ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, μακροκυτταρική αναιμία, ελλιποβαρή βρέφη και πρόωρος τοκετός. Η λήψη συμπληρώματος βιταμίνης Β12 συστήνεται κυρίως για εγκύους που ακολουθούν vegan ή χορτοφαγική διατροφή. Η βιταμίνη αυτή είναι αναγκαία για την ανάπτυξη του εγκεφάλου, ενώ μελέτες δείχνουν ότι η ανεπάρκεια της μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού και άρα να οδηγήσει σε χαμηλό βάρος γέννησης του εμβρύου. Επιπλέον, το ασβέστιο παίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη των οστών, στη σύσπαση των μυών και στη λειτουργία των ενζύμων και ορμονών. Η οστική πυκνότητα του εμβρύου αυξάνεται σημαντικά την 32η και 33η εβδομάδα και μεταξύ 40ης και 41ης εβδομάδας κύησης, ενώ φαίνεται ότι η μεγαλύτερη εναπόθεση εμβρυϊκού ασβεστίου συμβαίνει κατά το 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης όπου συστήνονται 1000mg / ημέρα. Η βιταμίνη D είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη η οποία συμβάλει στον μεταβολισμό των οστών και την ομοιοστάση του ασβεστίου και του φωσφόρου. Συστήνονται 10-15μg / ημέρα τόσο για γυναίκες όσο κι για άνδρες ενήλικες, όμως δεν απαιτούνται επιπλέον ποσότητες κατά την διάρκεια της κύησης. Αντίθετα οι ανάγκες σε Βιταμίνη Α αυξάνονται στα 770mg την ημέρα διότι επηρεάζει το βάρος γέννησης και την προωρότητα του τοκετού. Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για τον σχηματισμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, για την ανάπτυξη του πλακούντα και του ίδιου του εμβρύου και η καθημερινή συνιστώμενη πρόσληψη του για εγκύους είναι 9-27μg/ημέρα, ειδικότερα στο τρίτο τρίμηνο, καθώς το έμβρυο αποθηκεύει σίδηρο στο ήπαρ για να το χρησιμοποιήσει κατά τους πρώτους μήνες ζωής του. Η ελλειψής πρόσληψη μπορεί να επιφέρει σιδηροπενική αναιμία, αυξάνοντας τον κίνδυνο επιπλοκών για τη μητέρα και το έμβρυο, όπως αιμορραγία, προεκλαμψία και θάνατο. Στην αρχή της εγκυμοσύνης, η σιδηροπενική αναιμία μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ανάπτυξη του εμβρύου ενώ στο 2ο εξάμηνο μπορεί να προκαλέσει πρόωρο τοκετό. Στο 3ο εξάμηνο έχει συνδεθεί με ανεπιθύμητες νευροαναπτυξιακές διαταραχές στο παιδί. Τέλος, το ιώδιο, ο ψευδάργυρος και το μαγνήσιο είναι εξίσου σημαντικά μικροθρεπτικά κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης δεδομένου ότι επηρεάζουν την ανάπτυξη του εμβρύου και η ανεπάρκεια τους μπορεί να προκαλέσει πρόωρο τοκετό. Συγκεκριμένα, οι ανάγκες σε ιώδιο είναι ιδιαίτερα αυξημένες κατά 50% και συστήνεται 220-250μg/ημέρα. Επιπλέον, για το μαγνήσιο απαιτούνται 350-400mg/ημέρα και για τον ψευδάργυρο αύξηση της

ποσότητας κατά 2-3mg/ημέρα, για πλήρη κάλυψη των αναγκών του οργανισμού. Συμπερασματικά, η εξασφάλιση μιας ισορροπημένης και πλούσια σε θρεπτικά συστατικά διατροφής είναι απαραίτητη για την ομαλή πορεία της εγκυμοσύνης.

2.3. Ρόλος της Βιταμίνης Α στην εγκυμοσύνη και συνιστώμενες ποσότητες

Στην εγκυμοσύνη η παρουσία βιταμίνης Α είναι ζωτικής σημασίας καθώς συμβάλει στη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου και στη διατήρηση της υγείας της μητέρας [1, 2, 12]. Έχει πρωτεύοντα ρόλο στην κυτταρική ανάπτυξη και διαίρεση συμβάλλοντας στον σχηματισμό σημαντικών οργάνων του εμβρύου, όπως η καρδιά, οι νεφροί και οι πνεύμονες. Επίσης συμμετέχει στην διαδικασία ωρίμανσης των ιστών του δέρματος και του βλεννογόνου δημιουργώντας προστατευτική δράση. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η συμβολή της στην ανάπτυξη των οστών και κατά συνέπεια στον σχηματισμό του σκελετικού συστήματος του εμβρύου, συμβάλλοντας στην διαμόρφωση ισχυρών οστών και αρθρώσεων. Βασική λειτουργία της βιταμίνης Α είναι η ανάπτυξη και διατήρηση της όρασης τόσο στο έμβρυο όσο και στη μητέρα. Αποτελεί συστατικό του αμφιβληστροειδούς και συμμετέχει στη σύνθεση της ροδοψίνης, μιας φωτοευαίσθητης πρωτεΐνης που επιτρέπει την αντίληψη του φωτός. Κατά αυτόν τον τρόπο, βοηθά το έμβρυο να ανταποκρίνεται στα πρώτα ερεθίσματα του φωτός ενδομητρίως ενώ μετά τη γέννηση εξασφαλίζει στην ομαλή οπτική αντίληψη. Στη μητέρα συμβάλει στη πρόσληψη της ξηροφθαλμίας και στην διατήρηση καλής όρασης, ιδιαίτερα σε χαμηλό φωτισμό. Επιπλέον, η αντιφλεγμονώδης δράση της βιταμίνης ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο είναι απαραίτητο τόσο για το μωρό μετά τη γέννηση όσο και για την ικανότητα της μητέρας να μπορεί να ανταπεξέλθει στις αυξημένες απαιτήσεις της εγκυμοσύνης.

Στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης οι ανάγκες για βιταμίνη Α αυξάνονται σημαντικά, καθώς τότε το έμβρυο αναπτύσσεται με ταχύτερο ρυθμό σε σύγκριση με τα προηγούμενα τρίμηνα [3]. Ωστόσο, η πρόσληψή της πρέπει να είναι ελεγχόμενη, διότι τόσο η έλλειψη όσο και η

υπερβολική λήψη της μπορεί να επιφέρουν δυσμενείς επιπτώσεις. Στην υπερβολική πρόσληψη μπορεί να προκληθούν τερατογενές δράσης γνωστές ως <<σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος>> ενώ η ανεπάρκεια μπορεί να επηρεάσει την όραση, την ανάπτυξη οργάνων και το ανοσοποιητικό σύστημα. Σε γυναίκες εγκύους συστήνεται πρόσληψη 770μg/ημέρα μέσω διατροφής, ενώ αντίστοιχα σε έφηβες εγκύους 750μg/ημέρα. [βιβλίο]

2.4. Συμπληρώματα

Όπως προαναφέρθηκε, η βιταμίνη Α είναι ένα μικροθρεπτικό συστατικό που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υγεία του ανθρώπου, ειδικότερα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης [4, 5]. Η συμπληρωματική λήψη της συστήνεται κυρίως σε περιπτώσεις ανεπάρκειας, η οποία μπορεί να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα τόσο στη μητέρα όσο και στο παιδί, όπως καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου, μητρική νυχτερινή τύφλωση και μητρική θνησιμότητα σε υποσιτισμένους πληθυσμούς. Τα συμπληρώματα βιταμίνης Α παρέχονται συνήθως σε δύο μορφές, ρετινόλη και καροτενοειδή. Η επιλογή της κατάλληλης μορφής εξαρτάται από τις ατομικές ανάγκες, τη διατροφή και το ατομικό ιστορικό. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η συμπληρωματική χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη, μόνο σε περιπτώσεις έλλειψης, έχει σημαντικά οφέλη, καθώς μειώνει αποτελεσματικά τον κίνδυνο μη φυσιολογικής εμβρυικής ανάπτυξης και αρνητικών εκβάσεων του τοκετού. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση του πρόωρου τοκετού κατά 19%, που αποτελεί την σημαντικότερη επιπλοκή κατά την εγκυμοσύνη και μπορεί να επηρεάσει τόσο την μητέρα όσο και το νεογνό. Ακόμη, μείωσε τον κίνδυνο γέννησης χαμηλού βάρους εμβρύου κατά 16% και τον κίνδυνο αναιμίας κατά 20%. Ταυτόχρονα, η χορήγηση βιταμίνης Α πέρα από την αύξηση του βάρους γέννησης επηρεάζει θετικά και το μήκος γέννησης των νεογνών, επιφέροντας καλύτερη εμβρυική ανάπτυξη. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε να επηρεάζει αρνητικά τη νεογνική θνησιμότητα. Ωστόσο, τα οφέλη αυτά

εμφανίζονται κυρίως σε πληθυσμούς με σοβαρή ανεπάρκεια βιταμίνης Α. Ο Παγκόσμιος οργανισμός υγείας προτείνει ότι η πρόσληψη της βιταμίνης Α δεν πρέπει να ξεπερνά τις 10.000 IU ημερησίως και 25.000 IU την εβδομάδα και η χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων από αυτές είναι ασφαλής μόνο μετά την έκτη εβδομάδα από τον τοκετό, εφόσον η μητέρα δεν θηλάζει.

Κεφάλαιο 3 : Γονιδιακή Επίδραση της Βιταμίνης Α στο έμβρυο

3.1.Γονίδια – Στόχοι της Βιταμίνης Α (για ανάπτυξη εμβρύου)

Η βιταμίνη Α και οι ενεργές μορφές της, όπως το ρετινοϊκό οξύ, συμβάλουν σημαντικά στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης κατά την ανάπτυξη του εμβρύου μέσω 2 πυρηνικών υποδοχέων, τον RAR (Retinoic Acid Receptors) και τον RXR (Retinoid X Receptors) [13, 14]. Αυτοί οι υποδοχείς δεσμεύονται σε ειδικές αλληλουχίες DNA και ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση σε διάφορα συστήματα του οργανισμού. Τόσο η έλλειψη όσο και η υπερβολική πρόσληψη βιταμίνης Α κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες κυρίως στην καρδιά, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στα οφθαλμικά κύτταρα του εμβρύου. Υπάρχουν κάποια βασικά γονίδια-στόχοι τα οποία ρυθμίζονται από τη βιταμίνη Α και

είναι ιδιαίτερα σημαντικά στην εμβρυική ανάπτυξη. Τα GATA-4, GATA-5, GATA-6 είναι μεταγραφικοί παράγοντες, υπεύθυνοι για την καρδιακή ανάπτυξη. Στα έμβρυα τα οποία έχουν μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης A, η έκφραση του GATA-4 μειώνεται σημαντικά, προκαλώντας ιδιαίτερο κίνδυνο στην ανάπτυξη της καρδιάς του εμβρύου. Η συγκεκριμένη λειτουργία αποκαθίσταται με χορήγηση βιταμίνης A. Επίσης, το γονίδιο Msx-1 είναι της οικογένειας homeobox και ρυθμίζει την καρδιογένεση. Η καρδιογένεση είναι η διαδικασία ανάπτυξης και σχηματισμού της καρδιάς στην εμβρυογένεση και αποτελεί μια από τις πιο πολύπλοκες και κρίσιμες διαδικασίες στην ανάπτυξη του εμβρύου, αφού η καρδιά είναι το πρώτο λειτουργικό όργανο που σχηματίζεται και αρχίζει να χτυπά από τα πρώιμα στάδια της εγκυμοσύνης. Η έκφρασή του γονιδίου αυτού επηρεάζεται αρνητικά στα έμβρυα με ανεπάρκεια βιταμίνης A. Ένας ακόμη υποδοχέας που επηρεάζεται αρνητικά με την έλλειψη της βιταμίνης A είναι ο RARβ, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την καρδιογενετική μεσοδερμική περιοχή. Η καρδιά όπως και κάποια άλλα όργανα, π.χ. ήπαρ και σπλήνας, τοποθετούνται στο σώμα σε συγκεκριμένη θέση. Το Situs inversus είναι μια σπάνια κατάσταση κατά την οποία τα όργανα του σώματος βρίσκονται σε «καθρεπτισμένη θέση», δηλαδή η καρδιά βρίσκεται στην δεξιά μεριά και όχι στην αριστερή. Η βιταμίνη A μέσω της ενεργούς της μορφής, το ρετινοϊκό οξύ, είναι υπεύθυνη για την καθοδήγηση της καρδιάς στην αριστερή θέση κατά την ανάπτυξη της. Συγκεκριμένα, σε πείραμα που έγινε σε ορνιθοειδή που είχαν ανεπάρκεια βιταμίνης A, στο 75% αυτών, η καρδιά αναπτύχθηκε στη λάθος μεριά. Υπάρχουν κάποια γονίδια τα οποία ονομάζονται Hox και είναι υπεύθυνα για τη διαμόρφωση του εμβρυικού άξονα. Συγκεκριμένες κατηγορίες του γονιδίου αυτού, όπως το Hoxb-1 που ρυθμίζει την ανάπτυξη του οπίσθιου εγκεφάλου και τα Hoxa-1 και Hoxa-5 που συμβάλουν στην ανάπτυξη του νωτιαίου μυελού και των σπονδύλων, ενεργοποιούνται από το ρετινοϊκό οξύ. Το γονίδιο Hoxa-1 είναι από τα πιο σημαντικά γονίδια στο οπίσθιο καρδιακό πεδίο [16]. Το γονίδιο αυτό είναι υπεύθυνο για το τελικό είδος των προγονικών καρδιακών κυττάρων στο δεύτερο καρδιακό πεδίο, το οποίο προάγει την ανάπτυξη των κόλπων της καρδιάς και του μυοκαρδίου του εμβρύου. Η έλλειψη του ρετινοϊκού οξέως μπορεί να οδηγήσει σε δυσμορφίες της σπονδυλικής στήλης και σε αποτυχία σχηματισμού των ρινοπροσωπικών δομών. Επιπλέον, το ρετινοϊκό οξύ ρυθμίζει ορισμένα ακόμη γονίδια υπεύθυνα για την ανάπτυξη της καρδιάς, π.χ. GATA-4 και την ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), π.χ. Wnt7a και Lmx-1, τα οποία συμβάλουν στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Συγκεκριμένα το γονίδιο Msx-1 ρυθμίζει την ανάπτυξη πολλών ιστών μαζί και του ΚΝΣ. Η ανεπάρκεια βιταμίνης A επηρεάζει αρνητικά την έκφραση αυτού του

γονιδίου, με αποτέλεσμα την ανώμαλη ανάπτυξη του εγκεφάλου και του οπίσθιου εγκεφάλου. Επίσης, η απουσία βιταμίνης Α οδηγεί σε μειωμένο σχηματισμό νευρικών και αιμοποιητικών κυττάρων καθώς και προβλήματα στα μυϊκά συστήματα. Συγκεκριμένα, προκαλούνται δυσμορφίες στην ανάπτυξη της σπονδυλικής στήλης και κατ' επέκταση στην ανάπτυξη του κορμού. Αυτά τα δεδομένα έχουν προέλθει από ζωικά μοντέλα για ηθικούς λόγους γεγονός που μερικές φορές καθιστά δύσκολη την γενίκευση των αποτελεσμάτων στους ανθρώπους.

3.2 Γονιδιακή έκφραση και μηχανισμοί

Η ανάπτυξη του εμβρύου επηρεάζεται από την βιταμίνη Α κυρίως μέσω του ρετινοϊκού οξέος, το οποίο δρα ως ρυθμιστής της γονιδιακής έκφρασης [16, 17, 18]. Οι βασικοί μοριακοί μηχανισμοί οι οποίοι συμβάλλουν στην ανάπτυξη διαφόρων συστημάτων του εμβρύου περιλαμβάνουν τη σύνθεση και τον μεταβολισμό του ρετινοϊκού οξέος, τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης μέσω πυρηνικών υποδοχέων (Nuclear Receptor Superfamily, NRS) και την επίδραση του ρετινοϊκού οξέος σε κρίσιμα γονίδια. Η βιταμίνη Α εισέρχεται στον οργανισμό ως ρετινόλη (ROL) και στη συνέχεια μεταβολίζεται για να παράξει ενεργά ρετινοειδή. Αρχικά η ρετινόλη μετατρέπεται σε ρετιναλδεύδη μέσω του ενζύμου ρετινόλη-δευδρογενάση (RHD) και έπειτα η ρετιναλδεύδη σχηματίζεται σε ρετινοϊκό οξύ μέσω της ρετιναλδευδη-δευδρογονάσης (RALDH). Για να μπορέσει να αποφευχθεί η υπερβολική συσσώρευση του ρετινοϊκού οξέος στον οργανισμό το ένζυμο CYP26 το διασπά αποτρέποντας την κυτταρική διαφοροποίηση. Το ρετινοϊκό οξύ είναι ένα λιπόφιλο μόριο, το οποίο διαπερνά τη μεμβράνη των κυττάρων και επηρεάζει άμεσα τη γονιδιακή έκφραση. Μπορεί να συνδεθεί με δύο τύπους πυρηνικών υποδοχέων το RAR και RXR οι οποίοι σχηματίζουν ετεροδιμερή (RAR/RXR) και προσδένονται σε ειδικές αλληλουχίες DNA γνωστές ως Retinoic Acid Response Elements (RAREs). Όταν το ρετινοϊκό οξύ εισέλθει στο κύτταρο, δεσμεύεται στους δύο αυτούς υποδοχείς και σχηματίζει σύμπλοκο με το RAREs στο

DNA. Η σύνδεση αυτή μπορεί είτε να ενεργοποιήσει είτε να καταστείλει τη μεταγραφή των γονιδίων και να επηρεάσει την κυτταρική διαφοροποίηση και μορφογένεση. Ο υποδοχέας με την υψηλότερη συγγένεια προς το ρετινοϊκό οξύ θεωρείται ο υποδοχέας ρετινοϊκού οξέος α (RAR α), ενώ ακολουθούν ο υποδοχέας ρετινοειδούς X (RXR) και ο ορφανός υποδοχέας σχετιζόμενος με RAR (ROR) [2, 3]. Οι υποδοχείς αυτοί ρετινοειδών παρουσιάζουν τρεις ισομορφίες (α , β , γ), όπου η κάθε μία έχει διαφορετική θέση εντός του οργανισμού. Αρχικά, ο υποδοχέας RAR βρίσκεται σε όλο το σώμα, ενώ το RAR β κατανέμεται κυρίως στον εγκέφαλο, το ήπαρ και τους νεφρούς. Επιπλέον, η δεύτερη οικογένεια υποδοχέων RXR είναι ευρέως διαδεδομένη σε όλο το σώμα, αλλά κυρίως στους μύες και στον εγκέφαλο με την ισόμορφή γ , ενώ η RXR α κατανέμεται κυρίως στο γαστρεντερικό σύστημα, το ήπαρ και τους πνεύμονες. Ο τρίτος τύπος πυρηνικών υποδοχέων ROR, ο οποίος ρυθμίζει την γονιδιακή έκφραση βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις με την μορφή ROR α στο ήπαρ και τον εγκέφαλο, ως ROR β στον αμφιβληστροειδή του ματιού και τον εγκέφαλο και ως ROR γ στους όρχεις και το ήπαρ. Επιπλέον, το ρετινοϊκό οξύ ρυθμίζει και ορισμένα ακόμη γονίδια υπεύθυνα για την ανάπτυξη της καρδιάς π.χ. GATA-4, την ανάπτυξη του ΚΝΣ, π.χ. Wnt7a και Lmx-1 που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των εγκεφαλικών κυττάρων και του οπίσθιου εγκεφάλου αντίστοιχα, καθώς επίσης και στον σχηματισμό των άκρων και του σκελετού π.χ. Bmp-2 και Shh.

3.3. Κυτταρική διαφοροποίηση κατά την ανάπτυξη του εμβρύου

Η βιταμίνη Α και κυρίως το ρετινοϊκό οξύ διαδραματίζουν καίριο ρόλο στη ρύθμιση της κυτταρικής διαφοροποίησης κατά την εμβρυογένεση και ιδιαίτερα στο ΚΝΣ [14]. Συγκεκριμένα, το ρετινοϊκό οξύ δρα ως ρυθμιστής γονιδιακής έκφρασης μέσω της σύνδεσης του με τους RARs και RXRs υποδοχείς, οι οποίοι λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες που ενεργοποιούν ή απενεργοποιούν ορισμένα γονίδια, τα οποία είναι αναγκαία για την

ανάπτυξη, εξειδίκευση και μορφογένεση κυτταρικών τύπων. Η συγκέντρωσή του ρυθμίζεται με ακρίβεια τόσο στον χώρο όσο και στον χρόνο ώστε να υποστηρίξει τη φυσιολογική διαφοροποίηση. Οι μικρές διακυμάνσεις μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη ενεργοποίηση γονιδίων και σε χαμηλές συγκεντρώσεις να προκληθεί αποτυχία διαφοροποίησης. Ωστόσο, οι υψηλές συγκεντρώσεις του ρετινοϊκού οξέος είναι τοξικές [15]. Αναφορικά με την εμβρυική ανάπτυξη φαίνεται ότι καθορίζει την διαφοροποίηση των νευρικών προγονικών κυττάρων σε ώριμα νευρικά κύτταρα, μια διαδικασία απαραίτητη για την νευρογένεση. Επιπρόσθετα, η διαφοροποίηση των μεσεγχυτικών κυττάρων επηρεάζεται από ποικίλους βιοχημικούς μηχανισμούς, όπως η δράση του ρετινοϊκού οξέος στην ρύθμιση της εξειδίκευσης αυτών των κυττάρων. Παράλληλα, μέσω του ελέγχου της έκφρασης γονιδίων που συμμετέχουν στην διαφοροποίηση των κυττάρων, το ρετινοϊκό οξύ συμβάλλει στην ταξινόμηση των ιστών και στην δημιουργία δομών, όπως είναι τα οστά [15]. Η δράση του το ρετινοϊκού οξέος επηρεάζεται από διάφορες πρωτεΐνες π.χ. Cellular Retinoic Acid Binding Proteins (CRABPs) και CYP26A1, B1, C1 οι οποίες βοηθούν τόσο στη μεταφορά του στα κατάλληλα σημεία όσο και στην εξασφάλιση σωστής ποσότητας για αποφυγή τοξικών επιπλοκών. Το ολικό-τρανς ρετινοϊκό οξύ (All-Trans Retinoic Acid, ATRA) που είναι η πιο βιολογικά ενεργή μορφή του ρετινοϊκού οξέος, προωθεί τη διαφοροποίηση των ανοσολογικών ρυθμιστικών T-κυττάρων (Tregs), τα οποία είναι απαραίτητα για την συντήρηση της ανοσολογικής ανοχής και την αποτροπή αυτοάνοσων αποκρίσεων [2]. Τέλος, ενισχύεται η δημιουργία των ρυθμιστικών B-κυττάρων (Bregs) από τα ανώριμα B-κύτταρα, αποτρέποντας τη δημιουργία αυτοάνοσων και φλεγμονωδών νοσημάτων.

Κεφάλαιο 4 : Κίνδυνοι από την υπερβολική και μειωμένη πρόσληψη

4.1. Υπερβολική πρόσληψη βιταμίνης A κατά την εγκυμοσύνη

Η βιταμίνη Α έχει κρίσιμο ρόλο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, όμως τόσο η ανεπάρκεια όσο και η περίσσεια της μπορούν να επιφέρουν ορισμένες αρνητικές επιπτώσεις [13, 18]. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μεταφέρεται στο έμβρυο μέσω του πλακούντα σε συγκεκριμένες δόσεις, ώστε να εξασφαλιστεί η σωστή ανάπτυξη του εμβρύου χωρίς τοξικές επιδράσεις. Η μεταφορά αυτή ρυθμίζεται από δύο κύριες πρωτεΐνες, τη RBP (Retinol Binding Protein) και τη CRBP (Cellular Retinol Binding Protein), οι οποίες μεταφέρουν την ρετινόλη στο πλάσμα και βοηθούν στην διανομή της βιταμίνης Α στα κύτταρα του πλακούντα και του εμβρύου αντίστοιχα.

Στο αίμα του εμβρύου υπάρχει 50% χαμηλότερη συγκέντρωση βιταμίνης Α από αυτή της μητέρας, για να αποφευχθεί η τοξικότητα. Επίσης, στο έμβρυο κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης αρχίζει ο σχηματισμός των ηπατικών αποθεμάτων της βιταμίνης Α. Η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης Α μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα, μια κατάσταση γνωστή ως οξεία ή χρόνια υπερβιταμίνωση Α [3]. Αρχικά, η οξεία τοξικότητα προκαλείται συχνά λόγω υπερβολικής πρόσληψης σε σύντομο χρονικό διάστημα, δηλαδή όταν η κατανάλωση ξεπερνά τα 500mg/ημέρα στους ενήλικες, τα 100mg/ημέρα στα παιδιά και τα 30mg/ημέρα στα βρέφη. Η μητέρα εμφανίζει άμεσα συμπτώματα τοξικότητας, όπως έμετος, ναυτία, κόπωση και ζάλη [14, 24]. Αντίθετα, η χρόνια υπερβιταμίνωση διατυπώνεται ως η μακροχρόνια πρόσληψη μικρών ή μέτριων ποσοτήτων βιταμίνης Α για μεγάλο χρονικό διάστημα. Σε αυτή τη περίπτωση η μητέρα έχει αυξημένο κίνδυνο ηπατικής βλάβης και ίνωσης, διότι υπερφορτώνονται τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την αποθήκευση της πλεονάζουσας ποσότητας βιταμίνης Α. Τέλος, μελέτες έχουν δείξει ότι οι γενετικές ανωμαλίες στα αναπτυσσόμενα έμβρυα ήταν πιο συχνές σε γυναίκες που κατανάλωναν αυξημένες ποσότητες βιταμίνης Α πριν την 7η εβδομάδα κύησης.

4.2. Τερατογένεση

Η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων βιταμίνης Α, ιδιαίτερα υπό τη μορφή της ρετινόλης, έχει συνδεθεί με τερατογόνα αποτελέσματα και έχει θεωρηθεί επικίνδυνη κατά την διάρκεια της κύησης, ιδίως τις πρώτες 60 μέρες μετά την σύλληψη [1, 7, 8]. Η ρετινόλη βρίσκεται κυρίως σε ζωικά προϊόντα και διατροφικά συμπληρώματα. Η υπερβολική έκθεση σε αυτά επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων *Hox*, τα οποία είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη του εμβρύου [2]. Επίσης, οι υποδοχείς RAR και RXR ενεργοποιούνται σε υπερβολικό βαθμό με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η φυσιολογική ανάπτυξη των ιστών. Οι πιο συχνές ανωμαλίες που μπορεί να προκληθούν είναι στο κεντρικό νευρικό σύστημα (μικροκεφαλία, δυσμορφίες εγκεφάλου), κρανιοπροστατευτικές ανωμαλίες (σχιστία υπερώας, δυσμορφίες προσώπου), καρδιακές δυσπλασίες (ανωμαλίες των αορτικών τόξων) και δυσλειτουργία του θύμου αδένου που οδηγεί σε ανοσοανεπάρκεια. Η χορήγηση ρετινοειδών κατά την εγκυμοσύνη (π.χ. ισοτρετινοΐνης) μπορεί να προκαλέσει το "σύνδρομο του ρετινοϊκού οξέος" το οποίο περιλαμβάνει τις παραπάνω σοβαρές δυσπλασίες. Η μητέρα διαθέτει φυσικούς ομοιοστατικούς μηχανισμούς που περιορίζουν τα κυκλοφορούντα επίπεδα ρετινόλης στο αίμα, όμως η υπερβολική πρόσληψη βιταμίνης Α είναι ικανή να υπερβεί αυτούς τους μηχανισμούς και να οδηγήσει σε σοβαρή εμβρυϊκή βλάβη [20, 23]. Το είδος και η σοβαρότητα των τερατογόνων επιπτώσεων, εξαρτιόνται από το χρόνο κύησης κατά την ώρα χορήγησης της υπερβολικής δόσης βιταμίνης Α. Συγκεκριμένα, σε δύο μελέτες με ζωικά μοντέλα (κυρίως αρουαρίους) του Giroud and Martinet (1955) και του Giroud (1960), έχουν παρατηρηθεί σοβαρές αναπτυξιακές δυσπλασίες, όπως συνδακτυλία, ανωφθαλμία και λαγόχειλο. Επίσης, φαίνεται ότι η πρόσληψη βιταμίνης Α από τα τρόφιμα έχει μικρότερη επίδραση σε σύγκριση με τη λήψη της μέσω συμπληρωμάτων διατροφής, λόγω χαμηλότερης βιοδιαθεσιμότητας. Παρ'όλο που δεν έχει υπάρξει συμφωνία σε μελέτες για την ασφαλή ανώτατη δοσολογία της βιταμίνης Α, το όριο ημερήσιας πρόσληψης που ενδέχεται να σχετίζεται με τερατογόνες επιδράσεις, έχει προσδιοριστεί στο 3000μg/ημέρα.

4.3. Μειωμένη πρόσληψη Βιταμίνης Α κατά την εγκυμοσύνη

Η βιταμίνη Α είναι απαραίτητη για την κυτταρική διαφοροποίηση και την ομαλή μορφογένεση κατά την εμβρυογένεση, κυρίως μέσω της δράσης του ρετινοϊκού οξέος, το οποίο ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων μέσω πυρηνικών υποδοχέων [14]. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α (VAD) αποτελεί καίριο πρόβλημα δημόσιας υγείας, επηρεάζοντας ευάλωτους πληθυσμούς, όπως εγκύους και μικρά παιδιά, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες [1, 24]. Στην εμβρυογένεση ο κίνδυνος αυξάνεται λόγω βιολογικών παραγόντων, όπου υπάρχει σημαντική αύξηση των διατροφικών απαιτήσεων για την βιταμίνη Α, λόγω της διπλής ζήτησης από το παιδί και τη μητέρα. Υπάρχουν επίσης διάφοροι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να επηρεάσουν τα αποθέματα βιταμίνης Α στην κύηση, όπως είναι η νεαρή ηλικία της μητέρας, η οποία είχε προϋπάρχουσα κακή θρέψη ή μη φυσιολογικό σωματικό βάρος πριν την εγκυμοσύνη. Φαίνεται πως σε μελέτες με πειραματόζωα, η έλλειψη βιταμίνης Α κατά τη διάρκεια της κύησης έχει οδηγήσει σε σοβαρές δυσπλασίες, όπως μικροφθαλμία, καρδιακές και ουρογεννητικές ανωμαλίες, και υποπλασία των πνευμόνων. Αντίστοιχα, σε ανθρώπινους πληθυσμούς, ιδιαίτερα σε περιοχές με ενδημική ανεπάρκεια, η χαμηλή διαθεσιμότητα βιταμίνης Α κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συχνά σχετίζεται με χαμηλό απόθεμα της βιταμίνης Α στο νεογνό και αυξημένη ευαλωτότητα του βρέφους μετά τη γέννηση. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η VAD καθ' όλη την περίοδο της κύησης ορίζεται ως επίπεδα ρετινόλης ορού κάτω από $0,70 \mu\text{mol} / \text{L}$ και η βαρύτητα του φαινομένου εκτιμάται ανάλογα με τον επιπολασμό του πληθυσμού. Το πρόβλημα θεωρείται ήπιο όταν αφορά το 2-10% των εγκύων, μέτριο όταν το ποσοστό κυμαίνεται από 10-20% και σοβαρό όταν ξεπερνά το 20%. Η VAD έχει ως συνέπεια την υποανάπτυξη του εμβρυϊκού ανοσοποιητικού συστήματος, λόγω της μειωμένης παραγωγής ορισμένων κυτταροκινών, επιφέροντας ασθενέστερη ανοσοαπόκριση [14, 24]. Επιπλέον, έχει συνδεθεί με αυξημένη νεογνική και παιδική θνησιμότητα, κυρίως λόγω ανοσοκαταστολής και αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων, όπως η ιλαρά και οι αναπνευστικές λοιμώξεις. Επίσης, στο

οπτικό σύστημα επηρεάζει την διαμόρφωση του οπτικού κυπέλλου και των περιοχών του αμφιβληστροειδούς, επιφέροντας με αυτό το τρόπο συγγενείς ανωμαλίες των ματιών. Ακόμα, η ανάπτυξη του καρδιαγγειακού συστήματος εξαρτάται από την ύπαρξη ρετινοϊκού οξέος, το οποίο συνδέεται με την έκφραση του γονιδίου GATA-4, που είναι απαραίτητο για την ανατομική διαμόρφωση της καρδιάς. Στο αναπνευστικό σύστημα η VAD σχετίζεται με ατελή διαμόρφωση των πνευμόνων, διότι το ρετινοϊκό οξύ βοηθάει στη σύνθεση της ελαστίνης, η οποία είναι μια πρωτεΐνη αναγκαία για την ωρίμανση των κυψελίδων του πνεύμονα. Συνολικά η ανεπάρκεια της βιταμίνης Α αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για το αναπτυσσόμενο έμβρυο, για αυτό η πρόληψη της είναι καθοριστική για τη φυσιολογική πορεία της εγκυμοσύνης.

4.4 Ασφαλή όρια Βιταμίνης Α κατά την εγκυμοσύνη

Η ισορροπία στη πρόσληψη βιταμίνης Α είναι αναγκαία για την διατήρηση της υγείας της μητέρας και του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Τα ασφαλή όρια πρόσληψης βιταμίνης Α κατά την εγκυμοσύνη εξαρτώνται από τη μορφή της βιταμίνης και από το διατροφικό υπόβαθρο της μητέρας [21]. Γενικά, η πρόσληψη βιταμίνης Α μικρότερη από 10.000 IU/ημέρα δεν έχει συσχετιστεί με συγγενείς ανωμαλίες και θεωρείται ασφαλής για τις περισσότερες εγκύους. Σε αναπτυσσόμενους πληθυσμούς όπου οι γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη τρέφονται επαρκώς, η λήψη άνω των 10.000 IU/ημέρα δεν συνιστάται λόγω ενδεχόμενης τερατογένεσης, ενώ η κατανάλωση 30.000 IU/ημέρα θεωρείται το ανώτερο όριο όπου αρχίζουν να εμφανίζονται μετρήσιμες αυξήσεις σε τερατογόνους μεταβολίτες, όπως το all-trans-retinoic acid. Αντιθέτως, σε πληθυσμούς με ανεπάρκεια βιταμίνης Α, δοσολογίες έως 25.000 IU/εβδομάδα μπορεί να είναι ευεργετικές χωρίς τερατογόνο κίνδυνο, καθώς το όφελος υπερτερεί του κινδύνου. Οι συνθετικοί ρετινοειδείς (όπως ισοτρετινοΐνη και ετρετινική οξύ) είναι ιδιαίτερα τερατογόνοι και αντενδείκνυνται πλήρως στην εγκυμοσύνη. Επιπλέον, η β-καροτίνη, ως

πρόδρομος της βιταμίνης Α, θεωρείται ασφαλής διότι δεν παρουσιάζει τοξικότητα.

Επομένως, τα ασφαλή όρια προσδιορίζονται κυρίως με βάση τη μορφή της βιταμίνης, τη δόση, τη χρονική στιγμή της πρόσληψης και την προϋπάρχουσα θρεπτική κατάσταση της μητέρας. Επίσης, τα ασφαλή όρια πρόσληψης βιταμίνης Α κατά την εγκυμοσύνη εξαρτώνται και από τη συνολική ημερήσια πρόσληψη μέσω διατροφής και συμπληρωμάτων [22].

Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές και διεθνείς οδηγίες (π.χ. WHO, IVACG, Teratology Society), το ανώτατο ασφαλές ημερήσιο όριο (UL) πρόσληψης βιταμίνης Α έχει καθοριστεί στις 3.000 RE (≈ 10.000 IU). Η πρόσληψη άνω των 7.500 RE/ημέρα, ακόμη και εάν είναι περιστασιακή, δεν μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο τερατογένεσης. Η κατανάλωση συκωτιού (ιδίως μοσχαρίσιου) αποτελεί τον κύριο παράγοντα υπέρβασης των ορίων, με πολλές περιπτώσεις να καταγράφουν προσλήψεις >24.000 RE σε μία ημέρα. Αντιθέτως, η λήψη πολυβιταμινούχων σκευασμάτων που περιέχουν έως 1.200 RE βιταμίνης Α θεωρείται ασφαλής και επαρκής, υπό την προϋπόθεση ότι αποφεύγεται η κατανάλωση συκωτιού. Συνεπώς, η ισορροπημένη πρόσληψη και η αποφυγή τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη Α είναι καίριας σημασίας για τη διασφάλιση της ασφάλειας του εμβρύου χωρίς να θέτει σε κίνδυνο τη μητέρα.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στόχος πτυχιακής εργασίας

Ο στόχος της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι να διερευνήσει την γονιδιακή επίδραση της βιταμίνης Α στο έμβρυο κατά την κύηση. Ειδικότερα, επικεντρώνεται στην ανάλυση του ρόλου της βιταμίνης Α, στους μηχανισμούς που επηρεάζονται από τα ρετινοειδή και στις

επιπτώσεις της ανεπάρκειας και υπερβιταμίνωσης στο νεογνό. Παράλληλα, η εργασία αποσκοπεί στην σύγκριση των αποτελεσμάτων ανάλογα με την μορφή πρόσληψης της βιταμίνης (ρετινόλη, β-καροτίνη, σύνθετα ρετινοειδή), ώστε να εξαχθούν έγκυρα συμπεράσματα για την επίδρασή της σε όλα τα στάδια της εγκυμοσύνης.

Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία της πτυχιακής εργασίας στηρίχτηκε στην ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με πηγές που αφορούν την επίδραση της βιταμίνης Α κατά την εγκυμοσύνη, ακολουθώντας στοχευμένη προσέγγιση για τη συλλογή και ανάλυση των δευτερογενών δεδομένων. Στρατηγική αναζήτησης: Η συλλογή των επιστημονικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε στις επιστημονικές βάσεις PubMed, Google Scholar, Scopus, Science direct, Mpdι, Nutrients. Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά και όροι όπως ‘‘vitamin A’’, ‘‘Retinoic acid’’, ‘‘pregnancy’’, ‘‘fetal development’’, ‘‘teratogenic effects’’, ‘‘organogenesis’’, ‘‘vitamin A deficiency in pregnancy’’.

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού που ακολουθήθηκαν για την επιλογή των άρθρων είναι

- Δημοσιεύσεις από το 2010 έως το 2025, με μεγαλύτερη έμφαση στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μέχρι 10 χρόνια πριν
- Δημοσιεύσεις σε αγγλική γλώσσα

- Πρωτογενείς και Δευτερογενείς μελέτες, όπως μετά-αναλύσεις, κλινικές μελέτες δοκιμής, μελέτες παρατήρησης, μελέτες ασθενών μαρτύρων
- Μελέτες σε ανθρώπους
- Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και εγκύους
- Μελέτες σχετικά με την βιταμίνη Α και τη συνιστάμενη κατανάλωση της

Θα αποκλείσουμε μελέτες χωρίς τις παραπάνω λέξεις κλειδιά και μελέτες χαμηλής αξιοπιστίας χωρίς αναλυτικά αποτελέσματα και δεδομένα.

Άλλα κριτήρια αποκλεισμού:

- Μελέτες σε ζώα ή in vitro
- Μελέτες πριν από το 2010
- Άρθρα που δεν έχουν το πλήρες κείμενο διαθέσιμο
- Μελέτες που αφορούσαν την επίδραση της Βιταμίνης Α σε άλλα στάδια της ζωής (π.χ. παιδική ηλικία και γηρατειά)

Η επιλογή των μελετών πραγματοποιήθηκε σε 2 στάδια:

1. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν στις παραπάνω ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων οι λέξεις κλειδιά και ελέγχθηκαν οι τίτλοι και οι περιλήψεις των άρθρων που ήταν διαθέσιμα. Αποκλείστηκαν μελέτες που δεν πληρούσαν τα κριτήρια
2. Στις μελέτες που ήταν σχετικές με το θέμα έγινε ανάγνωση του πλήρους κειμένου, όπου στη συνέχεια εφαρμόστηκαν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Τελική ανάλυση και εξαγωγή στοιχείων έγινε σε 13 μελέτες, όπου πληρούσαν όλα τα κριτήρια

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε ανά θεματική ενότητα (ρόλος βιταμίνης Α, δοσολογία, τρόπος χορήγησης, τερατογόνος δράση, πληθυσμός στόχος, στάδιο κύησης, επιπτώσεις στη νεογνική υγεία), διότι οι μελέτες είχαν μεγάλη ετερογένεια μεταξύ τους.

Αποτελέσματα

Πίνακας

Μελέτη	Είδος μελέτης	Τύπος πρόσληψης βιταμίνης Α	Δείγμα	Στάδιο	Φαινότυπος επίδρασης	Αποτελέσματα	Παρατηρήσεις
Ma et al. (2023)	Μετά-ανάλυση	Βιταμίνη Α (συμπλήρωμα) 4000 mcg	426.098 Γυναίκες >16ετών	2ο τρίμηνο	1)Πρόωρος τοκετός 2)Χαμηλό βάρος γέννησης	1) ↓ 19% 2) ↓16% 3) ↑	Δεν επηρεάστηκε η νεογνική θνησιμότητα

					3)Ανάπτυξη νεογνού		
Thorne-Lyman AL, 2012	Μετά-ανάλυση	Βιταμίνη Α & καροτενοειδ ή (συμπλήρωμα)	Έγκυες γυναίκες χαμηλού εισοδήματος	1°-3° τρίμηνο	Πρόωρο τοκετό, χαμηλό βάρος γέννησης ή θνησιμότητα	Ουδέτερη επίδραση	Σε HIV+ γυναίκες --> ↓ κίνδυνο για χαμηλό βάρος γέννησης
Alade A, 2022	Μετά-ανάλυση	Βιταμίνη Α	6 μελέτες	3 μήνες πριν-3° τρίμηνο	NSCL/P *	↓ 13% Κινδύνου	Μη στατιστικά σημαντική προστασία από NSOFCs*
Lyu Y, 2022	Προοπτική ή κοορτή	Βιταμίνη Α (Διατροφή) 0.46 mg/l	637 ευθρεοειδικές γυναίκες	1° τρίμηνο	Θυρεοειδική ισορροπία	↑Βάρους, ↓SGA/LGA*	Μητρική FT4* & αυξημένη Βιταμίνη Α -> + συσχέτιση με ανάπτυξη εμβρύου
Ding Y, 2021	Τυχαιοποιημένη μελέτη με ομάδα ελέγχου placebo	Βιταμίνη Α-Συμπλήρωμα (χαμηλή δόση) 711,5 μg RAE/ημέρα	245 γυναίκες	1°-3° τρίμηνο	Βρεφικές ασθένειες (εμπύρετη νόσος, λοίμωξη αναπνευστικής οδού, διάρροια, έκζεμα)	Ουδέτερη επίδραση	- Συσχέτιση με χαμηλότερο κίνδυνο βρεφικής πυρετώδους νόσου, λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος,

							διάρροιας, εκζέματος
You W, 2024	Αναδρομική κοορτή	Ρετινοειδή	720 γυναίκες	1 μήνες πριν- τοκετός	1)Χαμηλό βάρος γέννησης 2)Αυτισμός 3) Διανοητική αναπηρία 4)Δυσπλασίες νευρικού συστήματος	1) Καμία επίδραση 2) ↑ κινδύνου 3) ↑ κινδύνου 4) ↑ κινδύνου	Αρνητικά αποτελέσματα για υψηλού κινδύνου εγκυμοσύνη
Neves PAR, 2020	Προοπτική κοορτή	VA & B- καροτίνη	488 γυναίκες	2ο & 3ο τρίμηνο	Βάρος γέννησης	Αρχική ↓ βάρους κατά 0,10kg	Δεν υπήρχαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της β- καροτίνης και των αποτελεσμάτων
Mu F, 2024	Μεντελική τυχαιοποίηση	Ρετινόλη (φυσιολογική ή πρόσληψη)	56.172 γυναίκες για αποβολή 5.480 για πρόωρο τοκετό	1 ^ο -3 ^ο τρίμηνο	Βάρος γέννησης	+ Επίδραση (β=0,091, 95% CI: 0,009– 0,172, P=0,028)	Δεν σχετίζεται με αποβολή ή πρόωρο τοκετό

			261.932 νεογνά για βάρος γέννησης				
Kaplan YC, 2015	Μετά- ανάλυση	Τοπικά ρετινοειδή	654 έγκυες γυναίκες (ομάδα παρέμβα- σης) 1375 έγκυες (ομάδα ελέγχου)	1 ^ο τρίμη- νο	Συγγενείς ανωμαλίες/απ- οβολές/ πρόωρο τοκετό/βάρος γέννησης	Δεν παρατηρήθηκε - επίδραση	Ανεπαρκή δεδομένα για σίγουρα αποτελέσματα
Edmond K, 2012	Τυχαιοποι- ημένη ελεγχόμεν- η κλινική δοκιμή	Βιταμίνη Α (εβδομαδιαί- ο συμπλήρωμ- α) 7.500 μg	Γυναίκες 15- 45ετών	Πρώιμη κύηση - 12 εβδομάδε- ς μετά τον τοκετό	Βρεφική θνησιμότητα (πρώιμη/ όψιμη/ από λοίμωξη)	Καμία επίδραση	Η επίδραση δεν διαφοροποιήθηκ- ε ανάλογα με φύλο ή εποχή
Checkley , 2010	Τυχαιοποι- ημένη ελεγχόμεν- η κλινική δοκιμή	Βιταμίνη Α ή β- καροτίνη (συμπλήρωμ- α) 7.000 μg	44.646 γυναίκες αναπαρα- γωγικής ηλικίας	Πριν/Κατ- ά/Μετά την εγκυμοσ- ύνη	Πνευμονική λειτουργία	Βιταμίνη Α ; ↑ FVC* στα παιδιά (+46ml)	Η επίδραση της βιταμίνης Α ανεξάρτητη από συγγενικούς παράγοντες

						B-καροτίνη : μη σημαντική επίδραση	
Händel, 2016	Προοπτική ή κοορτή	Ρετινόλη & β-καροτίνη	520 ζεύγη μητέρας- νεογνού για ρετινόλη 446 ζεύγη μητέρας- νεογνού για β- καροτίνη	3 ^ο τρίμηνο	Μέγεθος οστών και συνολική ανάπτυξη σώματος	Ρετινόλη συσχετίστηκε - με BMC, BA & βάρος γέννησης B-καροτίνη σχετίστηκε + με BMC & BA	Αναλογία β- καροτίνης/ρετιν όλης ευνοϊκή για εμβρυική ανάπτυξη

*NSOFCs : μη συνδρομικές
στοματοπροσωπικές σχιστίες

*NSCL/P : μη συνδρομική σχιστία χείλους με ή χωρίς λυκόστομα

*FT4 : θυροξίνη ελεύθερη

*SGA: μικρό μέγεθος κύησης

*LGA: μεγάλο μέγεθος κύησης

*FVC: Η μέγιστη ποσότητα αέρα που μπορεί να εκπνεύσει κάποιος με δύναμη μετά από
πλήρη εισπνοή

*BMC: περιεκτικότητα σε οστικά μέταλλα

*BA: οστική επιφάνεια

Ανάλυση Ευρημάτων

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση φαίνεται ο ρόλος της βιταμίνης Α στην εμβρυική ανάπτυξη καθώς και οι επιδράσεις της τόσο σε υπερβολική πρόσληψη όσο και σε ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, παρουσιάζεται η επίδρασή της είτε μέσω της διατροφής είτε μέσω συμπληρωμάτων. Με βάση τα δεδομένα που αναλύθηκαν, φαίνεται πως τόσο ο τύπος, ο πληθυσμός και το στάδιο κύησης όσο και η δόση που λαμβάνεται εμφανίζουν ιδιαίτερες διαφοροποιήσεις.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη των Ding et al. (2021) έδειξε πως χαμηλές ποσότητες βιταμίνης Α (711,5 μg RAE/ημέρα) στο πρώτο έως το τρίτο τρίμηνο κύησης, δεν είχαν ιδιαίτερη επίδραση στην εμφάνιση ασθενειών του βρέφους, π.χ. πυρετός, έκζεμα, διάρροια.

Στη συνέχεια η μετά-ανάλυση των Me at al (2023) παρουσιάζει πως η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Α σε ποσότητα 4000 mcg κατά το δεύτερο τρίμηνο κύησης έχει ως αποτέλεσμα την μείωση πρόωρου τοκετού κατά 19%, τη μείωση χαμηλού βάρους γέννησης κατά 16%, καθώς και την ενίσχυση της ανάπτυξης του νεογνού. Εντούτοις, δεν σημειώθηκε διαφορά στην νεογνική θνησιμότητα. Η μετά-ανάλυση των Throne-Lyman και Fawzi (2012), η οποία επικεντρώθηκε σε γυναίκες χαμηλού εισοδήματος στο πρώτο έως το τρίτο τρίμηνο κύησης, έδειξε πως συμπληρώματα βιταμίνης Α και καροτενοειδών είχαν ουδέτερη επίδραση στον πρόωρο τοκετό, το χαμηλό βάρος γέννησης και τη νεογνική θνησιμότητα αντίστοιχα. Εξαίρεση αποτέλεσαν συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμού, όπως οι γυναίκες με HIV.

Η μετα-ανάλυση των Alade et al. (2022) εστίασε στην επίδραση της φυσιολογικής πρόσληψης βιταμίνης Α κατά την περισύλληψη ή στο πρώτο τρίμηνο κύησης, στην εμφάνιση σχιστιών προσώπου (NSCL/P). Εντοπίστηκε μια μικρή προστατευτική δράση με μείωση του κινδύνου εμφάνισης κατά 13%, όπου φάνηκε να είναι σημαντική (OR=87, 95% CI: 0,009-0,172, p=0,028). Παρ' όλα αυτά ως μεμονωμένο εύρημα σε μία ιδιαίτερη κατηγορία, υπογραμμίζει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα, για να είναι αξιόπιστο το αποτέλεσμα.

Στην προοπτική μελέτη κοορτής των Lyu et al. (2022) παρουσιάστηκε η επίδραση της βιταμίνης Α με τον θυροειδή και πιο συγκεκριμένα, φάνηκε ότι η αύξηση της ελεύθερης τριωδοθυρονίνης (FT3) κατά 1 pmol/L αύξησε το βάρος γέννησης κατά 0.08 kg, ενώ η

ελεύθερη θυριξίνη (FT4) μείωσε τον κίνδυνο μικρού και μεγάλου μεγέθους κύησης (SGA και LGA) κυρίως σε γυναίκες που είχαν υψηλότερα επίπεδα βιταμίνης Α. Επιπλέον, σε δείγμα 488 γυναικών κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο κύησης φάνηκε πως η χορήγηση βιταμίνης Α και β-καροτίνης αύξησε το βάρος γέννησης κατά 0.1 kg με βάση τη προοπτική μελέτη των Neves et al. (2020).

Δύο ακόμη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές των Edmond et al. (2012) και Checkley et al. (2010) παρείχαν συμπληρώματα βιταμίνης Α σε γυναίκες πριν την εγκυμοσύνη, κατά τη διάρκεια και μετά τον τοκετό σε ποσότητα (7.500 IU/βδομάδα). Δεν φάνηκε κάποια σημαντική διαφορά στην βρεφική θνησιμότητα αν και στη δεύτερη φάνηκε να βελτιώνεται η πνευμονική λειτουργία (FCV) των παιδιών. Τέλος, στην προοπτική μελέτη κοορτής των Handel et al. (2016) η οποία βασίζεται σε ζεύγη μητέρας-νεογνού (520 για ρετινόλη και 446 για β-καροτίνη) έδειξε θετική επίδραση στην αύξηση των οστών καθώς και στην αύξηση της περιεκτικότητας σε οστικά μέταλλα (BMC) και οστικής επιφάνειας (BA). Ωστόσο, η μελέτη αυτή είναι μεμονωμένη και τα αποτελέσματα της δεν μπορούν να θεωρηθούν οριστικά.

Πέρα από την φυσιολογική πρόσληψη της βιταμίνης Α κατά την εγκυμοσύνη, έχει ερευνηθεί και η κατανάλωση ρετινοειδών τόσο μέσω του στόματος, όσο και τοπικά. Σε μια μεντελική τυχαιοποιημένη μελέτη των Mu F. (2024) σε ένα αρκετά μεγάλο δείγμα γυναικών (56.172) φάνηκε πως η φυσιολογική πρόσληψη ρετινόλης στο πρώτο έως το τρίτο τρίμηνο κύησης, είχε θετική επίδραση στο βάρος γέννησης και δεν συσχετίστηκε με αποβολές ή πρόωρο τοκετό. Επιπλέον, σε μια μετα-ανάλυση παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση τοπικών ρετινοειδών στο πρώτο τρίμηνο κύησης δεν συσχετίστηκε με αρνητικές επιπτώσεις τόσο στο βάρος γέννησης, όσο σε συγγενείς ανωμαλίες, αποβολές και πρόωρο τοκετό. Επίσης, στην αναδρομική μελέτη κοορτής των You et al. (2024) η επίδραση των στοματικών ρετινοειδών κατά την εγκυμοσύνη έδειξε αυξημένα ποσοστά χαμηλού βάρους γέννησης, καθώς και αυτισμού – διανοητικής αναπηρίας, χωρίς να συνδέεται με μειωμένο ή αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού ή θνησιμότητας.

Συζήτηση

Η βιταμίνη Α διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο κατά την εγκυμοσύνη δεδομένου ότι είναι υπεύθυνη για την ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ ταυτόχρονα η υπερδοσολογία της μέσω συνθετικών ρετινοειδών, μπορεί να προκαλέσει τερατογένεση. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία και τις μελέτες που εντοπίστηκαν σημαντικό ρόλο έχει η μορφή της βιταμίνης Α, η ποσότητα αλλά και το στάδιο της εγκυμοσύνης. Λαμβάνοντας υπόψιν τις μελέτες που αναλύθηκαν παραπάνω, οι Ma et al. (2023) και Lyu et al. (2022) υποστηρίζουν την θετική επίδραση της βιταμίνης Α στην ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου όταν η πρόσληψη από τη μητέρα είναι ελεγχόμενη και επαρκής, τόσο μέσω διατροφής όσο και μέσω συμπληρωμάτων χαμηλής δόσης. Παρόμοια συμπεράσματα έχει και η μελέτη Mu (2024), η οποία τονίζει ότι η επαρκής πρόσληψη ρετινόλης μπορεί να βοηθήσει στο υγιές βάρος γέννησης χωρίς να υπάρχει κίνδυνος αποβολής ή πρόωρου τοκετού. Επιπρόσθετα, δεδομένα σε HIV+ εγκύους στη μελέτη Thorne-Lyman AL (2012), δείχνουν ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Α, μειώνει τον κίνδυνο χαμηλού βάρους γέννησης, χωρίς να επηρεάζει τη περιγεννητική θνησιμότητα και τον πρόωρο τοκετό.

Η μελέτη του West et al. (2011) που διεξήχθη σε ένας αρκετά μεγάλο πληθυσμό του Μπαγκλαντές, δείχνει ότι η πρόσληψη ρετινόλης ή β-καροτίνης δεν μείωσε την παιδική ή μητρική θνησιμότητα καταλήγοντας ότι έχει σημαντικό ρόλο ο πληθυσμός στόχος αλλά και η αρχική διατροφική κατάσταση της μητέρας. Παρόμοια ευρήματα δείχνει και η μελέτη McCauley et al. (2015), όπου μετά από μετά-ανάλυση φαίνεται να υπάρχει ουδέτερη επίδραση της βιταμίνης Α στα περιγεννητικά αποτελέσματα και να εστιάζει στην πρόσληψη κυρίως σε πληθυσμούς με έλλειψη βιταμίνης Α. Συνοπτικά, τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η επίδραση της βιταμίνης Α δεν είναι ομοιόμορφη και επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και το κλινικό τους υπόβαθρο.

Εξίσου ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα ευρήματα ειδικών μελετών, όπως Alade A (2022), όπου η φυσιολογική πρόσληψη βιταμίνης Α στο πρώτο τρίμηνο συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης μη συνδρομικής σχιστίας χείλους με ή χωρίς λυκόστομα. Το αποτέλεσμα αυτό είναι μεμονωμένο, όμως ξεκλειδώνει νέα ερευνητικά ερωτήματα σχετικά με την επίδραση της βιταμίνης Α σε ποικίλες συγγενικές ανωμαλίες. Όπως έχει αναφερθεί ήδη στο κεφάλαιο 4, το ανώτατο ασφαλές όριο ημερήσιας δόσης βιταμίνης Α είναι στα 3000 µg RAE ή 10.000 IU. Η υπέρβαση αυτού του ορίου μπορεί να γίνει μέσω συμπληρωμάτων διατροφής ή φαρμακευτικών ρετινοειδών και είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη αφού μπορεί να δημιουργήσει σοβαρές δυσπλασίες (σύνδρομο ρετινοϊκού οξέος) κυρίως όταν εμφανίζεται πριν τη σύλληψη ή στο 1ο τρίμηνο κύησης. Δύο μελέτες επιβεβαιώνουν το παραπάνω συμπέρασμα, η Piersma et al. (2017) και η Czuba et al. (2022). Η πρώτη αναφέρει πως το ρετινοϊκό οξύ μπορεί να διαταράξει την οργάνωση και τη μορφογένεση των ιστών μέσω της υπερέκφρασης γονιδίων π.χ. Hox, GATA2 και η δεύτερη ότι οι συγκεντρώσεις ρετινοειδών στο πλάσμα μειώνονται κατά την εγκυμοσύνη με αποτέλεσμα ο οργανισμός να ενεργοποιεί έναν μηχανισμό προστασίας του εμβρύου από υπερβιταμίνωση.

Επιπλέον, όπως σημειώθηκε και στην αρχή, η μορφή της βιταμίνης Α έχει ιδιαίτερη σημασία για το πόσο ασφαλής είναι. Η β-καροτίνη θεωρείται η ασφαλέστερη καθώς μετατρέπεται ενδογενώς σε ρετινόλη ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού, ενώ η έτοιμη ρετινόλη που λαμβάνεται από συμπληρώματα ή ζωικές πηγές μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα. Στη μελέτη Händel et al. (2016) φάνηκε πως όταν το ποσό της αναλογίας β-καροτίνης/ ρετινόλης είναι υψηλό συνδέεται θετικά με την οστική ανάπτυξη του εμβρύου. Εν κατακλείδι, με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) η ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης Α δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 10.000 IU, με εξαίρεση τις περιπτώσεις με έντονη έλλειψη βιταμίνης Α που φτάνει μέχρι και 25.000 IU την εβδομάδα.

Συμπεράσματα

Με βάση όλη τη παραπάνω βιβλιογραφία φαίνεται πως η βιταμίνη Α είναι ένα πολύ σημαντικό μικροθρεπτικό συστατικό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και ιδιαίτερα στο πρώτο τρίμηνο, αφού συμβάλει στην ανάπτυξη των οργάνων του εμβρύου καθώς και στη γονιδιακή ρύθμιση μέσω του ρετινοϊκού οξέος. Εντούτοις, θέλει ιδιαίτερη προσοχή στην ποσότητα που χορηγείται, ώστε να συμβάλλει στην βελτίωση δεικτών, όπως το βάρος γέννησης του νεογνού και η ανάπτυξη οστών και πνευμόνων.

Όπως προαναφέρθηκε ανώτατο ασφαλές όριο είναι τα 3.000μg RAE ή 10.000 IU την ημέρα, ενώ τιμές πάνω από αυτές μπορεί να οδηγήσουν σε τερατογένεση, ιδιαίτερα πριν την σύλληψη ή το πρώτο τρίμηνο. Η πιο ασφαλής μορφή κατά την εγκυμοσύνη είναι η β - καροτίνη σε σύγκριση με την προσλαμβανόμενη ρετινόλη, καθώς η μετατροπή της είναι αρκετά ελεγχόμενη μέσα στον οργανισμό.

Επιπλέον, η βιταμίνη Α συμβάλει στη γονιδιακή ανάπτυξη και η έλλειψή της μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές όπως καρδιακές ή νευρικές δυσπλασίες, ενώ η υπερδοσολογία θα προκαλέσει αυξημένη έκφραση γονιδίων με αποτέλεσμα σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες.

Παρ' όλα αυτά η ετερογένεια των μελετών που επιλέχθηκαν (ποσότητα βιταμίνης, μορφή κατανάλωσης και διαφορετικοί πληθυσμοί) δείχνει ότι η επίδραση της βιταμίνης Α αλλάζει ανάλογα με το κλινικό πλαίσιο.

Συμπερασματικά, κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να ελέγχονται τα ποσά βιταμίνης Α που χορηγούνται είτε μέσω διατροφής είτε μέσω συμπληρωμάτων ώστε να υπάρχει η ανάλογη ισορροπία. Θα πρέπει να γίνεται εξατομικευμένη προσέγγιση ανάλογα με τις ανάγκες της κάθε μητέρας (διατροφική κατάσταση, στάδιο κύησης, μορφή χορήγησης κτλπ). Επομένως, η συμμόρφωση με τις συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις είναι απαραίτητη για την αποφυγή ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων και για την συνολική προαγωγή της υγείας της μητέρας και του νεογνού.

Περιορισμοί

Η συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία βασίζεται σε δευτερογενή ανάλυση βιβλιογραφίας με αποτέλεσμα να εμφανίζονται ορισμένοι περιορισμοί. Αρχικά, η αναζήτηση των δεδομένων περιορίστηκε σε συγκεκριμένο χρονικό πλαίσιο και γλώσσα, με αποτέλεσμα να έχουν αποκλειστεί επιπλέον πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της βιταμίνης Α στο έμβρυο. Επιπλέον, με βάση την παραπάνω ανάλυση των μελετών φαίνεται ότι υπάρχει διαφοροποίηση όσον αφορά τη δόση της βιταμίνης Α, τα είδη των συμπληρωμάτων, τον πληθυσμό και το στάδιο της κύησης με αποτέλεσμα να μην μπορεί να γίνει σύγκριση των ευρημάτων. Παράλληλα, οι μελέτες που επιλέχθηκαν έχουν διαφορετική μεθοδολογία και ποιότητα μεταξύ τους και τα αποτελέσματα περιορίζονται στην γενίκευση. Επίσης, με εξαίρεση τις οδηγίες του ΠΟΥ αναφορικά με την δοσολογία, δεν υπάρχουν κοινές τιμές ασφαλούς και τοξικής δόσης σε όλη τη βιβλιογραφία και δεδομένου ότι δεν έγινε πρωτογενής συλλογή δεδομένων δεν μπορεί να γίνει επικύρωση των στοιχείων σε πραγματικό πληθυσμό. Τέλος, υπήρχε έλλειψη σε ειδικές κατηγορίες πληθυσμών (όπως τα άτομα με σχιστία χείλους και HIV) που θα μπορούσαν να έχουν μια πιο εξειδικευμένη ανάλυση, οπότε τα συμπεράσματα θα πρέπει να ληφθούν με ιδιαίτερη προσοχή, διότι θεωρούνται αδύναμα.

Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Μερικές προτάσεις οι οποίες θα μπορούσαν να βοηθήσουν σε μελλοντική έρευνα και να διεξαχθούν καλύτερα συμπεράσματα είναι το μελετηθεί πως επηρεάζουν άλλα μικροθρεπτικά συστατικά τον μεταβολισμό/βιοδιαθεσιμότητα της βιταμίνης Α. Επίσης, πολύ χρήσιμο θα ήταν να γίνουν μακροχρόνιες μελέτες όπου θα εστιάζουν στην μελλοντική υγεία του παιδιού και στο κατά πόσο επηρεάστηκε από την βιταμίνη Α στα διάφορα στάδια της κύησης. Παράλληλα οι μελέτες θα πρέπει να περιλαμβάνουν μεγαλύτερο δείγμα και να είναι σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα μεροληψίας λόγω περιορισμένου πληθυσμού. Είναι απαραίτητο ακόμα να σχεδιαστούν μελέτες με περισσότερη ομοιογένεια στα βασικά χαρακτηριστικά, όπως η δόση της βιταμίνης, η μορφή της, το στάδιο κύησης ή τα δημογραφικά στοιχεία του πληθυσμού (π.χ. ηλικία και διατροφική κατάσταση), ώστε να συμβάλλουν σε πιο αξιόπιστα και συγκρίσιμα δεδομένα. Επιπλέον, είναι ανάγκη να γίνει περισσότερη έρευνα όσον αφορά τους ειδική κατηγορία πληθυσμών (συγγενείς ανωμαλίες, HIV+ γυναίκες), ώστε να μπορούν να εφαρμοστούν γενικές συστάσεις και να εξαχθούν πιο έγκυρα συμπεράσματα για αυτούς τους πληθυσμούς. Εξαιρετικά σημαντικό θα ήταν να γίνει η κατάλληλη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας (μαιευτήρες, διαιτολόγοι και διατροφολόγοι) για τη σωστή εκτίμηση αναγκών βιταμίνης Α ώστε να αποφεύγεται η υπερβιταμίνωση. Τέλος, μελέτες θα μπορούσαν να επικεντρωθούν στην δημιουργία εργαλείων για τη σωστή αξιολόγηση της βιταμίνης Α ώστε να μην χορηγούνται συμπληρώματα χωρίς να είναι αναγκαίο.

Βιβλιογραφία

- 1) Bastos Maia, S., Rolland Souza, A.S., Costa Caminha, M.D.F., Lins da Silva, S., Callou Cruz, R.D.S.B.L., Carvalho dos Santos, C. and Batista Filho, M., 2019. Vitamin A and pregnancy: a narrative review. *Nutrients*, 11(3), p.681.
- 2) Huang, Z., Liu, Y., Qi, G., Brand, D. and Zheng, S.G., 2018. Role of vitamin A in the immune system. *Journal of clinical medicine*, 7(9), p.258.
- 3) Carazo, A. et al. (2021) Vitamin A update: Forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity, MDPI. Available at: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/5/1703#B1-nutrients-13-01703> (Accessed: 10 December 2024).
- 4) Office of dietary supplements - vitamin A and carotenoids (no date) NIH Office of Dietary Supplements. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/> (Accessed: 10 December 2024).
- 5) Thorne-Lyman, A.L. and Fawzi, W.W., 2012. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 26, pp.36-54.
- 6) D'Ambrosio, D.N., Clugston, R.D. and Blaner, W.S., 2011. Vitamin A metabolism: an update. *Nutrients*, 3(1), pp.63-103.

- 7) Νατσαρίδου, Ε.Α., 2015. Βιταμίνες & ανόργανα συστατικά: πηγές πρόσληψης, λειτουργίες και εκτίμηση επικινδυνότητας.

- 8) Abadie RB, Staples AA, Lauck LV, Dautel AD, Spillers NJ, Klapper RJ, Hirsch JD, Varrassi G, Ahmadzadeh S, Shekoohi S, Kaye AD. Vitamin A-Mediated Birth Defects: A Narrative Review. *Cureus*. 2023 Dec 14;15(12):e50513. doi: 10.7759/cureus.50513. PMID: 38226115; PMCID: PMC10788247.

- 9) Nutrition in pregnancy - williamson - 2006. (n.d.).
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-3010.2006.00541.x>

- 10) Author links open overlay panelAndrew Carlin MSc, Advances in medical care have led to increasing numbers of complex, Duvekot, J. J., Wilson, M., Clapp, J. F., Moutquin, J. M., Clark, S. L., Bosio, P. M., Weiner, C. P., Langenfeld, M. R., Thomsen, J. K., Hendricks, C. H., Murphy, J. F., Hytten, F., Leeuw, N. K. D., Rakoczi, I., Burrows, R. F., Elkus, R., Templeton, A., ... O'Brien, J. R. (2008, August 28). Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*.

- 11) (PDF) Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗ ΖΩΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ. (n.d.-b).
https://www.researchgate.net/publication/373659999_E_DIATROPHE_STE_ZOE_TO_U_PAIDIO

- 12) Janice L. Thomson, Melinda M. Manore, Linda A. Vaughan, 2021. The science of nutrition (4th ed., Odysseas Androutsos, Anastasia Kanellou, Maria Grammatikopoulou, & Anastasia Markaki, Eds.)

- 13) Zampelas A., 2017. Nutrition at the stages of life, 2nd ed.

- 14) Zile MH. Vitamin A and embryonic development: an overview. *J Nutr*. 1998 Feb;128(2 Suppl):455S-458S. doi: 10.1093/jn/128.2.455S. PMID: 9478047.

- 15) Azaïs-Braesco V, Pascal G. Vitamin A in pregnancy: requirements and safety limits. *Am J Clin Nutr.* 2000 May;71(5 Suppl):1325S-33S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1325s. PMID: 10799410.
- 16) McGrane, M.M., 2007. Vitamin A regulation of gene expression: molecular mechanism of a prototype gene. *The Journal of nutritional biochemistry*, 18(8), pp.497-508.
- 17) Stefanovic, S. and Zaffran, S., 2017. Mechanisms of retinoic acid signaling during cardiogenesis. *Mechanisms of development*, 143, pp.9-19.
- 18) Morriss-Kay, G.M. and Sokolova, N., 1996. Embryonic development and pattern formation. *The FASEB journal*, 10(9), pp.961-968.
- 19) Ross, S.A., McCaffery, P.J., Drager, U.C. and De Luca, L.M., 2000. Retinoids in embryonal development. *Physiological reviews*, 80(3), pp.1021-1054.
- 20) Cañete, A., Cano, E., Muñoz-Chápuli, R. and Carmona, R., 2017. Role of vitamin A/retinoic acid in regulation of embryonic and adult hematopoiesis. *Nutrients*, 9(2), p.159.
- 21) Rothman, K.J., Moore, L.L., Singer, M.R., Nguyen, U.S.D., Mannino, S. and Milunsky, A., 1995. Teratogenicity of high vitamin A intake. *New England Journal of Medicine*, 333(21), pp.1369-1373.
- 22) Dibley, M.J. and Jeacocke, D.A., 2001. Safety and toxicity of vitamin A supplements in pregnancy. *Food and Nutrition Bulletin*, 22(3), pp.248-266.
- 23) Van den Berg, H., Hulshof, K.F.A.M. and Deslypere, J.P., 1996. Evaluation of the effect of the use of vitamin supplements on vitamin A intake among (potentially) pregnant women in relation to the consumption of liver and liver products. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 66(1), pp.17-21.
- 24) Bates, C. J. (1983). Vitamin A in pregnancy and lactation. *Proceedings of the Nutrition Society*, 42(1), 65–79.

- 25) Muhammad Umer Ishaq, Digbijay Kunwar, Qadeer, A., Aqsa Komel, Safi, A., Malik, A., Malik, L., & Akbar, A. (2023). Effect of vitamin A on maternal, fetal, and neonatal outcomes: An overview of deficiency, excessive intake, and intake recommendations. *Nutrition in Clinical Practice*, 39(2).
- 26) Ma G, Chen Y, Liu X, Gao Y, Deavila JM, Zhu MJ, Du M. Vitamin a supplementation during pregnancy in shaping child growth outcomes: A meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023 Nov;63(33):12240-12255. doi: 10.1080/10408398.2022.2099810. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35852163; PMCID: PMC9849478.
- 27) Thorne-Lyman AL, Fawzi WW. Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Jul;26 Suppl 1(0 1):36-54. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01284.x. PMID: 22742601; PMCID: PMC3843354.
- 28) Alade A, Ismail W, Nair R, Schweizer M, Awotoye W, Oladayo A, Ryckman K, Butali A. Periconceptional use of vitamin A and the risk of giving birth to a child with nonsyndromic orofacial clefts-A meta-analysis. *Birth Defects Res*. 2022 Jun;114(10):467-477. doi: 10.1002/bdr2.2005. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35357092; PMCID: PMC9321711.
- 29) Lyu Y, Xiu Q, Zuo H, Xu G, Cui X, Sun Z, Mi R, Wu L. Effect of vitamin A on the relationship between maternal thyroid hormones in early pregnancy and fetal growth: A prospective cohort study. *Front Nutr*. 2022 Aug 24;9:980853. doi: 10.3389/fnut.2022.980853. PMID: 36091237; PMCID: PMC9449534.
- 30) Ding Y, Hu P, Yang Y, Xu F, Li F, Lu X, Xie Z, Wang Z. Impact of Maternal Daily Oral Low-Dose Vitamin A Supplementation on the Mother-Infant Pair: A Randomised Placebo-Controlled Trial in China. *Nutrients*. 2021 Jul 10;13(7):2370. doi: 10.3390/nu13072370. PMID: 34371880; PMCID: PMC8308679.
- 31) You W, Choi A, Lee H, Han JY, Lee JH, Shin JY. Adverse Pregnancy and Child Outcomes in Oral Retinoid-Exposed Pregnancies: A Nationwide Population-Based

- Study. J Korean Med Sci. 2024 Jul 8;39(26):e201. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e201. PMID: 38978488; PMCID: PMC11231441.
- 32) Neves PAR, Castro MC, Oliveira CVR, et al. Effect of Vitamin A status during pregnancy on maternal anemia and newborn birth weight: results from a cohort study in the Western Brazilian Amazon. *European Journal of Nutrition*. 2020 Feb;59(1):45-56. DOI: 10.1007/s00394-018-1880-1. PMID: 30560301.
- 33) Mu F, Wang K, Jiang L, Wang F. Genetic evidence linking retinol to birth weight: A two-sample Mendelian randomization study. *Reprod Toxicol*. 2024 Dec;130:108739. doi: 10.1016/j.reprotox.2024.108739. Epub 2024 Oct 28. PMID: 39477190.
- 34) Kaplan YC, Ozsarfati J, Etwel F, Nickel C, Nulman I, Koren G. Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2015 Nov;173(5):1132-41. doi: 10.1111/bjd.14053. Epub 2015 Oct 19. PMID: 26215715.
- 35) Edmond K, Hurt L, Fenty J, Amenga-Etego S, Zandoh C, Hurt C, Danso S, Tawiah C, Hill Z, Ten Asbroek AH, Owusu-Agyei S, Campbell O, Kirkwood BR. Effect of vitamin A supplementation in women of reproductive age on cause-specific early and late infant mortality in rural Ghana: ObaapaVitA double-blind, cluster-randomised, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2012 Jan 4;2(1):e000658. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000658. PMID: 22218721; PMCID: PMC3330261.
- 36) Checkley, W., West, K. P., Wise, R. A., Baldwin, M. R., Wu, L., LeClerq, S. C., Christian, P., Katz, J., Tielsch, J. M., Khatry, S., & Sommer, A. (2010). Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring. *New England Journal of Medicine*, 362(19), 1784–1794.
- 37) Händel, M. N., Moon, R. J., Titcombe, P., Abrahamsen, B., Heitmann, B. L., Calder, P. C., Dennison, E. M., Robinson, S. M., Godfrey, K. M., Inskip, H. M., Cooper, C., & Harvey, N. C. (2016). *Maternal serum retinol and β carotene concentrations and neonatal bone mineralization: Results from the Southampton Women's Survey cohort*. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(4), 1183–1188.

- 38) West KP Jr, Christian P, Labrique AB, Rashid M, Shamim AA, Klemm RD, Massie AB, Mehra S, Schulze KJ, Ali H, Ullah B, Wu LS, Katz J, Banu H, Akhter HH, Sommer A. Effects of vitamin A or beta carotene supplementation on pregnancy-related mortality and infant mortality in rural Bangladesh: a cluster randomized trial. *JAMA*. 2011 May 18;305(19):1986-95. doi: 10.1001/jama.2011.656. PMID: 21586714.
- 39) Piersma AH, Hessel EV, Staal YC. Retinoic acid in developmental toxicology: Teratogen, morphogen and biomarker. *Reprod Toxicol*. 2017 Sep;72:53-61. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.05.014. Epub 2017 Jun 4. PMID: 28591664.
- 40) Czuba, L.C.; Fay, E.E.; LaFrance, J.; Smith, C.K.; Shum, S.; Moreni, S.L.; Mao, J.; Isoherranen, N.; Hebert, M.F. Plasma Retinoid Concentrations Are Altered in Pregnant Women. *Nutrients* 2022, 14, 1365.