Saegre Vol XIII - Nº2_2006 08/07/06 10:31 AM Page 16

LA PLACENTA EN LA GESTANTE DIABÉTICA

Dra. Élida González

Directora del Laboratorio de Reproducción y Metabolismo. Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFYBO). Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Facultad de Medicina-Universidad de Buenos Aires (UBA).

Paraguay 2155, Piso 17, C1121 Buenos Aires, Argentina. email: elidate@fibertel.com.ar

La hipótesis fetal: *Importancia de la placenta*

La hipótesis que adjudica origen fetal a enfermedades cardiovasculares y metabólicas en el adulto, involucra la existencia de adaptaciones en el desarrollo fetal y placentario, surgidas a consecuencia de una alteración en el entorno materno y en la calidad y cantidad de los nutrientes que deben satisfacer los requerimientos fetales. Se puede inferir que las variaciones en el entorno endocrino y nutritivo *in útero* pueden influenciar la expresión del genoma fetal, llevando a adaptaciones de desarrollo que le confieren una ventaja inicial de supervivencia, pero que lo predisponen a enfermedades degenerativas en la vida postnatal[1].

La influencia adversa de la gestante diabética se manifestará de tres maneras diferentes:

- La hiperglucemia materna será capaz de alterar moléculas involucradas en la estructura y en las vías de señalización de los organismos en desarrollo.
- La disponibilidad de sustratos para el feto se verá drásticamente modificada.
- Dichos cambios afectarán al órgano placentario en sí mismo, por lo que se verá comprometida su estructura y funcionalidad.

Dado que la placenta es un factor crucial para el desarrollo del feto, y constituye su único nexo con el organismo materno, las alteraciones que impacten sobre este órgano serán de importancia crítica en todas las etapas de la preñez, desde la implantación (inicio del desarrollo placentario) hasta el parto. Pocos días después de la fertilización, las células trofoblásticas sintetizan gonadotrofina coriónica, induciendo una buena receptividad endometrial. En el período siguiente, estas mismas células toman contacto con el tejido uterino y se produce la implantación. Ya en etapas posteriores, el órgano placentario da origen a hormonas que modulan el metabolismo materno, redireccionando el flujo de nutrientes hacia el feto. Al mismo tiempo, su organización estructural y funcional se predispone a asegurar una barrera inmune. Al fin de la gestación, la placenta contribuye con aportes hormonales que sostienen la madurez de los órganos fetales y modulan cambios de los tejidos maternos para favorecer el trabajo de parto. Todos estos cambios muestran su gran capacidad adaptativa, e implican una dinámica estructural y funcional. Estas características sugieren la existencia de múltiples agentes y mecanismos regulatorios.

El tejido placentario, programado para la supervivencia fetal, es capaz de sufrir remodelaciones constantes y de amortiguar las perturbaciones del entorno materno. Eventualmente y ante un desbalance metabólico severo y prolongado, sus mecanismos compensatorios pueden verse sobrepasados, produciéndose lesiones fibróticas, zonas de necrosis o hemorragias. La plasticidad de este tejido está cuidadosamente regulada, ya que los cambios inherentes a su ciclo vital son a menudo drásticos y ocurren en pequeños lapsos de tiempo: la mayoría de los eventos vinculados con su desarrollo y crecimiento ocurren en la primera mitad de la preñez, para dar lugar a un órgano maduro y funcional coincidentemente con el período que continúa, caracterizado por máximos requerimientos metabólicos por parte del feto. Al término de la preñez, y respondiendo a precisas señales de obsolescencia, se produce una rápida declinación de la función placentaria.

La placenta en la gestante diabética: *Crecer frente a un desafío*

Los eventos de invasión, desarrollo e involución reflejan la existencia de mecanismos regulatorios muy precisos, que asegurarán la eficiencia de dichos procesos. En el caso de una gestante diabética, la unidad feto-placentaria se ve desafiada por altos niveles de glucemia presentes en el entorno materno, y esa exposición produce múltiples alteraciones estructurales y funcionales, las cuales se remontan a su propio origen (la implantación

embrionaria) y se reflejan luego en un inadecuado aporte de oxígeno y metabolitos al feto, y en una producción insuficiente de hormonas placentarias. Efectivamente, la placenta de la gestante diabética es hiperplásica, se caracteriza por un aumento de peso, y muestra un patrón de inmadurez placentaria. Un exceso de células citotrofoblásticas indicando actividad proliferativa, sin acompañarse de un concomitante proceso de diferenciación a sinciciotrofoblastos, dan origen a vellosidades terciarias inmaduras, que amplían la superficie de intercambio en un intento por compensar la insuficiencia funcional. Ésta última está relacionada con el engrosamiento de la membrana basal trofoblástica, a expensas de un incremento de colágeno tipo IV, con alta proporción de carbohidratos originados en glicosilación no enzimática[2]. Estas placentas también muestran alteraciones en el metabolismo de sus propios glúcidos y lípidos y, como se ha detallado, en la síntesis de hormonas placentarias[3,4]. Sin embargo, debemos tener en cuenta que, dado el complejo proceso que ocurre en el desarrollo placentario durante el primer trimestre de la preñez humana, cualquier agresión metabólica o endocrina tendrá profundas consecuencias adversas para este órgano y para el feto. En cambio, el impacto tardío en el último trimestre de la gestación (en el cual la placenta se caracteriza por sufrir un aumento de masa sin ser acompañado por procesos de diferenciación), será de menor gravedad. Como consecuencia, el tejido placentario que proviene de una paciente diabética gestacional muestra alteraciones estructurales menos marcadas, y éstas ocurren con menor frecuencia que en la diabetes pregestacional[5].

La placenta de la madre diabética se caracteriza por un incremento de estrés oxidativo[6], y por una sobreproducción de óxido nítrico (NO) y de peroxinitritos[7] originadas en la activación suprafisiológica de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS)[8]. Esta isoforma de la NOS favorece la síntesis de altas concentraciones de NO, generalmente presentes en procesos patológicos del organismo. Como ejemplos, podemos recordar que la sobreproducción de NO es responsable de la vasodilatación generalizada en el shock séptico y del incremento de apoptosis que induce dismorfogénesis embrionaria durante la organogénesis temprana[9]. Asimismo, participa en múltiples procesos inflamatorios como el de la destrucción autoinmune de las células b pancreáticas en el desencadenamiento de la diabetes tipo 1[10]. El NO reacciona con las especies reactivas de oxígeno (ROS), cuya alta producción en los tejidos diabéticos ha superado las defensas detoxificantes del organismo, generando peroxinitritos. Estos compuestos, altamente reactivos, son poderosos oxidantes que inducen peroxidación lipídica, oxidación en los grupos sulfidrilos de las proteínas y nitración de aminoácidos tales como tirosina, procesos que a su vez afectan muchas vías de transducción de señales[11,12]. Los niveles de NO y la actividad de NOS están incrementados en placentas de mujeres diabéticas[6,12]. En forma coherente, la expresión del gen que codifica para iNOS está inducida en el tejido placentario de estas pacientes[8].

Las metaloproteasas (MMPs) son una familia de enzimas que degradan los componentes de la matriz extracelular. Participan en procesos de remodelación de tejidos[13], tanto en los que ocurren fisiológicamente (implantación, desarrollo embrionario, crecimiento placentario y parto) como en procesos patológicos degenerativos (enfermedad periodontal, retinopatías, artropatías). Se relacionan asimismo con la regulación de mecanismos proliferativos, como los procesos de neovascularización y la capacidad metastásica de los tumores[14]. Los inhibidores tisulares de las metaloproteasas (TIMPs), son importantes reguladores de sus efectos, y la destrucción de tejidos en ciertas enfermedades a menudo se correlaciona con un predominio de MMPs sobre TIMPs[15]. La actividad de las MMPs se encuentra regulada a nivel transcripcional (mediante citoquinas y hormonas) y postranscripcional, ya que se sintetizan como proenzimas que se activan por proteolisis. Entre los compuestos reguladores postranscripcionales, han sido estudiados el NO y las especies reactivas del oxígeno[16]. A grandes rasgos, se considera que la presencia de MMPs en niveles acotados es necesaria para el mantenimiento del equilibrio entre los procesos proliferativos y degradativos. Los eventos de invasión, proliferación, crecimiento e involución del tejido placentario nos permiten suponer que las MMPs son cruciales para su correcta regulación, teniendo en cuenta que participan en todos los procesos de remodelación tisular que se han estudiado en el organismo. La implantación embrionaria requiere una extensa remodelación de la matriz extracelular materna, para que las células embrionarias puedan invadir la pared uterina y hacer contacto con la red vascular uterina. Este proceso de remodelación es facilitado por la producción de MMPs. Durante la implantación, la inmunolocalización de iNOS en la superficie de los blastocistos implantatorios adyacentes al epitelio uterino, coincide con los sitios donde la expresión de MMP2 es máxima[17].

Se ha demostrado que NO estimula la actividad de MMP2, la cual probablemente controla la localización de los embriones que se están implantando. Efectivamente, los compuestos generadores de NO incrementan, mientras que los inhibidores de NOS disminuyen la actividad uterina de MMP2 cuando se los agrega *in vitro* a explantes de útero aislados de ratas en período periimplantatorio[17]. Los mismos efectos se observan en cultivos de trofoblastos humanos[18]. Los detalles de estos mecanismos regulatorios no han sido completamente entendidos, pero es probable que involucren el incremento de la expresión génica de MMPs y/o la activación postranscripcional de la enzima, ya que NO está involucrado en el clivaje de la proenzima inactiva, confiriéndole actividad biológica.

Una evidencia interesante derivada de las observaciones anteriores, es que tanto la actividad como los niveles de MMP2 son mayores en el tejido uterino de ratas diabéticas durante la implantación, comparados con aquellos propios de los animales sanos (Figura 1). Este aumento se debe, al menos en parte, a los altos niveles de NO presentes en los sitios de implantación, niveles aún mayores que los encontrados en el grupo control[19]. Similares resultados se han observado generando altas concentraciones de ROS mediante el sistema xantina/xantina oxidasa en el medio de incubación de explantes uterinos en el período periimplantatorio, por lo que podemos inferir que el estrés oxidativo es igualmente responsable de la sobreactivación de MMP2 que se observa en los sitios uterinos de implantación de animales diabéticos.

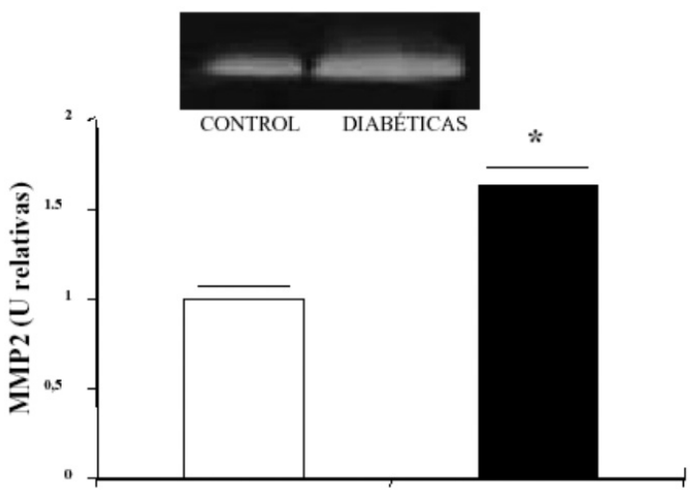

Figura 1: Actividad de MMP2 uterina en ratas sanas (barras claras) y diabéticas (barras oscuras) evaluada por zimografía y cuantificadas por un programa analizador de imágenes. Las barras representan los niveles promedio ± SEM. *p<0.05 vs. ratas sanas

Teniendo en cuenta que la implantación embrionaria es el punto de partida de la placentación, los cambios adversos en este período podrían producir posteriores alteraciones placentarias, tanto en modelos experimentales como en la gestación humana[2]. La sobreactivación de MMPs supone un aumento en la actividad proteásica, la cual podría estar relacionada con anomalías en la implantación embrionaria. Dichas anomalías son potencialmente capaces de inducir una vascularización placentaria y fetal alteradas, maduración acelerada o retrasada de las vellosidades, edema, necrosis fibrinoide, etc.

Evaluando los parámetros mencionados en placentas y tejido fetal explantados de ratas en el día 14 de gestación (período en que el órgano se encuentra en un estado de franco desarrollo), nuestro grupo ha determinado la actividad, niveles e inmunolocalización de MMP2 y MMP9, observando un patrón de activación similar al descripto para el tejido uterino en la etapa de implantación. Esto es, la actividad y la expresión de ambas proteasas son mayores en fetos y placentas de animales diabéticos que en el grupo control. Por otra parte, tanto el NO como el aumento de estrés oxidativo placentario son capaces de incrementar la actividad proteásica de ambas MMPs evaluadas[20,21]. La presencia de peroxinitritos, evidenciados en el estroma y en la zona de unión de los explantes placentarios de animales diabéticos, nos da la pauta de que este órgano se ha visto impactado por el alto estrés oxidativo y nitrosativo provocado por la diabetes materna. Por otro lado, el patrón de distribución de los mismos es ampliamente coincidente con aquél hallado para MMPs (Figura 2).

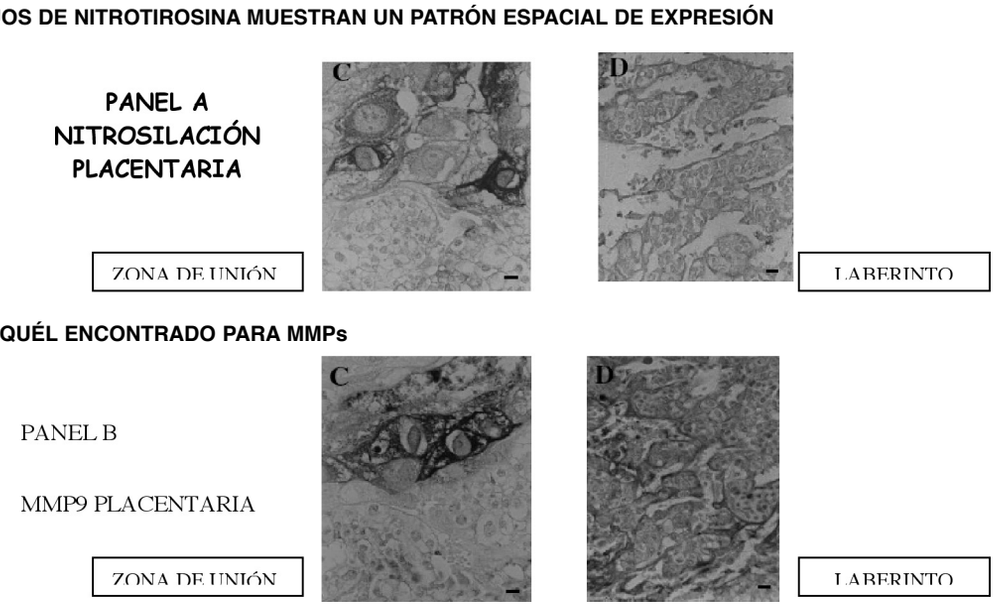

Figura 2: Inmunolocalización de nitrotirosina (PANEL A) y MMP9 (Panel B) en cortes histológicos de placenta de ratas diabéticas en día 14 de gestación, sometidos a anticuerpos antinitrotirosina y anti MMP9 respectivamente, y revelados por la técnica de peroxidasa/anti-peroxidasa

Su cercana asociación sugiere que los peroxinitritos podrían nitrosilar los residuos de tirosina de MMPs, induciendo de este modo una actividad proteásica anormalmente elevada en los tejidos de animales diabéticos.

Hacia el fin de la gestación, las metaloproteasas placentarias muestran diversas alteraciones en cuanto a su actividad y expresión. En amniocorion humano, se ha reportado un incremento de más del doble en la actividad metaloproteásica en extractos de membranas fetales inmediatamente después del parto[22]. Se deduce que la expresión incrementada de la actividad proteolítica podría contribuir a la degradación de la matriz extracelular de las membranas fetales, y facilitar su ruptura en condiciones fisiológicas y patológicas. Por último, la expresión de MMPs y de sus inhibidores TIMP-2 y TIMP-1 está desbalanceada en pacientes que han sufrido ruptura de membranas antes del inicio del trabajo de parto, hecho que parece estar vinculado con un aumento en la degradación de la matriz extracelular, un debilitamiento de las membranas fetales y, eventualmente, una ruptura prematura de las mismas[23]. Coincidiendo con nuestras observaciones en otras etapas de la preñez, la sobreproducción de NO y la presencia de elevados índices de estrés oxidativo en las placentas expuestas a hiperglucemia materna parecen producir exceso de actividad proteásica en este órgano. Resultados de nuestro grupo de trabajo muestran que la actividad de MMP9 es mayor en los explantes placentarios a término de mujeres diabéticas pregestacionales que en las gestantes sanas[6].

Controladores del estrés oxidativo y nitrosativo: *Cómo evitar males mayores*

Nuestros datos y las observaciones reportadas en la literatura, resaltan el efecto adverso del estrés oxidativo y nitrosativo a los que se encuentra sometida la unidad materno-fetal en la gestante diabética. De estas evidencias surge la importancia de identificar agentes y mecanismos de control para amortiguar o prevenir la sobreproducción de a) ROS y de b) NO inducida por la hiperglucemia materna, y, en su conjunto, la presencia del daño nitrosativo por peroxinitritos.

El α-tocoferol (Vitamina E), por sí mismo o en asociación con otros antioxidantes, es altamente eficaz para prevenir alteraciones placentarias o dismorfogénesis embrionaria inducida por la diabetes cuando se administra altas dosis *in vivo* en animales de experimentación[24,25,26]. Sin embargo, presenta dificultades para su uso en humanos, ya que las dosis probadamente efectivas se acercan a aquellas consideradas tóxicas. En general, los grandes estudios multicéntricos no han reportado aún resultados concluyentes en gestantes diabéticas, mientras que los datos de varios autores han señalado que, si bien la ingesta de α-tocoferol durante el segundo y tercer trimestre no supone riesgos comprobables[27], su administración en altas dosis durante el primer trimestre de gestación podría estar asociada con una

disminución en el peso del neonato y, eventualmente, con un incremento en el índice de malformaciones[28]. Una posible alternativa terapéutica podría ser la administración de ácido fólico que, produciendo un descenso en los niveles de homocisteína, ha mostrado buenos resultados en la prevención de dismorfogénesis embrionaria por administración *in vivo* en modelos experimentales de diabetes[29] y en la población general en humanos[30].

En nuestro grupo de trabajo hemos identificado varios agentes capaces de regular la síntesis de NO en tejidos embrionarios y placentarios de animales sanos y diabéticos (leptina, prostaglandina E_2, 15 deoxy $\Delta^{12,14}$ Prostaglandina J_2 ($15dPGJ_2$), endotelina-1). Entre ellos, merece especial atención la $15dPGJ_2$, el agonista endógeno más potente de los receptores nucleares PPARγ. La activación de estos receptores y/o la presencia de su poderoso ligando, originan una diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros, produciendo al mismo tiempo un redireccionamiento de ácidos grasos circulantes, con un claro efecto lipogénico[31]. En forma adicional, se ha probado que $15dPGJ_2$ posee un claro efecto antiinflamatorio, *per se* o a través de la activación de PPARγ, inhibiendo la expresión de enzimas proinflamatorias como ciclooxigenasa 2, iNOS y metaloproteasas[32,33,34]. Nuestra experiencia en tal sentido muestra que el agregado de $15dPGJ_2$ inhibe la actividad de iNOS y la producción de Prostaglandina E_2 en islotes pancreáticos de ratas sometidas a diabetes química[35]. Asimismo, tanto en modelos experimentales de diabetes como en la patología humana, dicho agonista de PPARγ reduce la producción de NO en tejido placentario[12,36], y es capaz de disminuir la expresión y la actividad de MMPs fetales y placentarias en ratas diabéticas a mediados de la gestación (Figura 3).

La administración de metabolitos del ácido araquidónico a una gestante resulta problemática, por motivos inherentes al delicado equilibrio endógeno en la producción de prostanoides durante la preñez. Sin embargo, resulta interesante abordar la posibilidad de la administración dietaria de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs), los cuales son ligandos de los receptores nucleares PPAR, con el fin de activar mecanismos de control sobre la producción de NO y de peroxinitritos durante la gestación en mujeres con diabetes. (Figura 4)

Desde las investigaciones básicas y a través de múltiples evidencias clínicas, se demuestra que la diabetes materna afecta procesos relacionados con el desarrollo embrionario, placentario y fetal desde épocas muy tempranas del embarazo, por mecanismos que en parte restan aún esclarecer. El conocimiento íntimo de estos procesos ayudará al diseño de nuevas conductas tendientes a prevenirlos o a evitarlos. Es necesario señalar que las estrategias terapéuticas deben ser implementadas en una etapa preconcepcional, a fin de anticiparse al impacto temprano de la diabetes materna en la gestación.

Mi agradecimiento a la doctora Alicia Jawerbaum, subdirectora del Laboratorio de Reproducción y Metabolismo, y a la doctora Verónica White, a las Licenciadas María Carolina Pustovrh, Evangelina Capobianco y Romina Higa, y a la Bioquímica Nora Martínez, integrantes del mismo, por la excelencia de su trabajo y su cálida amistad.

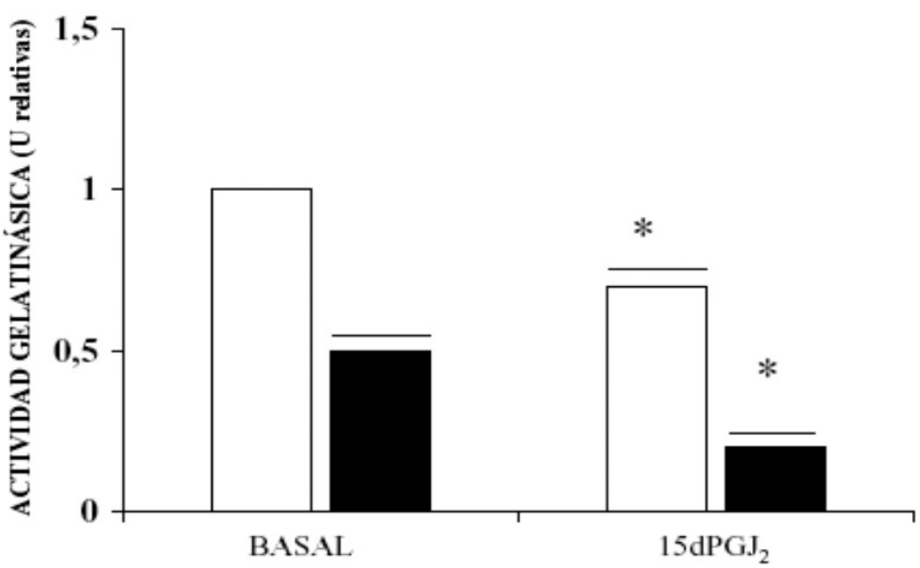

Figura 3: Actividad de MMP2 (barras claras) y MMP9 (barras oscuras) en los explantes placentarios obtenidos de ratas diabéticas en el día 14 de gestación, incubados con o sin el agregado de 15dPGJ2 2x10-6 M. Los datos representan el promedio ± SEM. * p<0.05 vs. BASAL

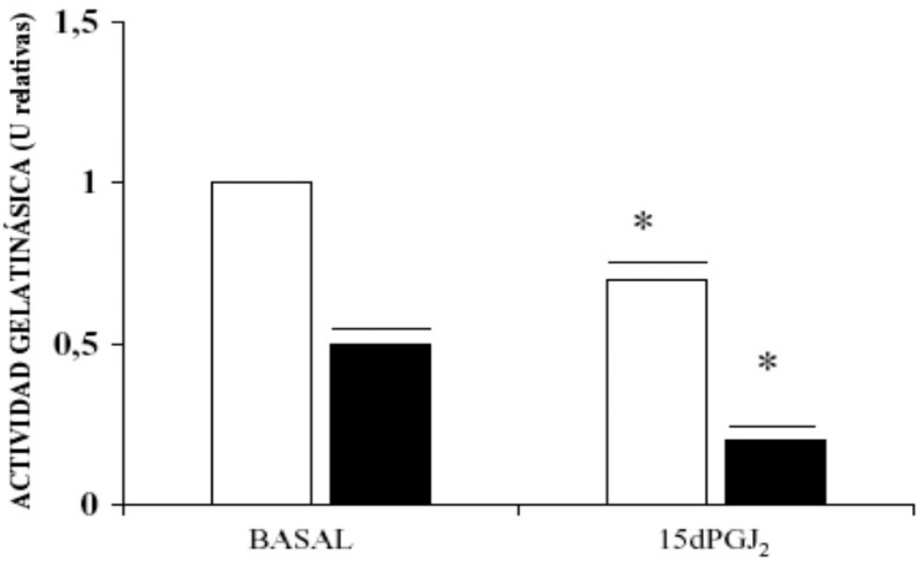

Figura 4: Influencia del estrés oxidativo y nitrosativo sobre la actividad metaloproteásica en la unidad feto-placentaria. Posible influencia del enriquecimiento de la dieta con ácidos grasos poliinsaturados.

REFERENCIAS

1. Aerts L, Van Assche FA. Is gestational diabetes an acquired condition? J Dev Physiol 1979;1:219-23
2. Desoye G, Shafrir E. The human placenta in diabetic pregnancy. Diabetes Rev 1996;4:70–89
3. Gaither K, Quaraishi A, Ilsey N. Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter. J Clin Endocrin Metab 1999;84:695-701
4. Copeland A, Hendrich C, Porterfield SP. Distribution of free amino acids in streptozotocin-induced diabetic pregnant rats, their placentae and fetuses. Horm Metabol Res 1990;22:65-70
5. Stoz F, Schuhmann RA, Haas B. Morphohistometric investigations in placentas of gestational diabetes. J Perinat Med 1988;16:205-9
6. Pustovrh C, Jawerbaum A, Sinner D, Pesaresi M, Baier M, Gimeno M, González E. Membrane-type matrix Metalloproteinase-9 Activity in placental tissue from patients with pregestational and gestational diabetes mellitus. Reprod Fertil Dev 2000;12:269-75
7. Lyall F, Gibson J, Greer I, Brockman D, Eis A, Myatt L. Increased nitrotyrosine in the diabetic placenta. Evidence for oxidative stress. Diabetes Care 1998;21:1753–8
8. Schonfelder G, John M, Hopp H, Fuhr N, Van Der Giet M, Paul M. Expression of inducible nitric oxide synthase in placenta of woman with gestational diabetes. FASEB J 1996;10:777-84
9. Jawerbaum A, González E. The role of alterations in arachidonic acid metabolism and nitric oxide homeostasis in rat models of diabetes during early pregnancy. Current Pharmaceutical Design 2005;11:1327-42
10. McDaniel M, Kwon G, Hill J, Marshall C, Corbett J. Cytokines and nitric oxide in islet inflammation and diabetes. Proc Soc Exp Biol Med 1996:211:24–32
11. Beckman J, Loppenol W. Nitric oxide, superoxide and peroxynityrite: the good, the bad, and the ugly. Am J Physiol 1996;271:C1424-37
12. Jawerbaum A, Capobianco E, Pustovrh C, White V, Baier M, Salzberg S, Pesaresi M, González E. Influence of PPARgamma activation by its endogenous ligand 15 deoxy delta12,14 Prostaglandin J2 on nitric oxide production in term placental tissues from diabetic women. Mol Hum Reprod 2004;10:671-6
13. Woessner JF, Taplin C. Purification and properties of a small latent matrix metalloproteinase of the rat uterus. J Biol Chem 1988;263:16918-25
14. Ylisirnio S, Hoyhtya M, Turpeenniemi-Hujanen T. Serum matrix metalloproteinases-2, -9 and tissue inhibitors of metalloproteinases-1, -2 in lung cancer. TIMP-1 as a prognostic marker. Anticancer Res 2000;20:1311-6
15. Reynolds J. Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation. Oral Dis 1996;2:70-5
16. Rajagopalan S, Ping Meng X, Ramasamy S, Harrison D, Galis Z. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. J Clin Invest 1996;98:2572-9

17. Novaro V, Pustovrh C, Colman-Lerner A, Radisky D, Lo Nostro F, Paz D, González E. Nitric oxide induces gelatinase A (matriz metalloproteinase 2) during rat embryo implantation. Fertil Steril 2002;78:1278-487
18. Novaro V, Colman-Lerner A, Vadillo Ortega F, Jawerbaum A, Paz D, González E. Regulation of metalloproteinases by nitric oxide in human trophoblast cells in culture. Reprod Fertil Dev 2001;13:411-20
19. Pustovrh C, Jawerbaum A, Sinner D, White V, Capobianco E, Gonzalez E. Metalloproteinase 2 activity and modulation in uterus from neonatal streptozotocin-induced diabetic rats during embryo implantation. Reprod Fertil Dev 2002;14:479-85
20. Pustovrh M, Jawerbaum A, Capobianco E, White V, López Costa J, González E. Increased Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in placenta of diabetic rats at midgestation. Placenta 2005;26:339-48
21. Pustovrh C, Jawerbaum A, Capobianco E, White V, Martínez N, López-Costa J, González E. Oxidative stress promotes the increase of matrix metalloproteinases-2 and -9 activities in the feto-placental unit of diabetic rats. Free Rad Res 2005; en impresión
22. Vadillo-Ortega F, Gonzalez-Avila G, Furth E, Lei H, Muschel R, Stetler-Stevenson W, Strauss J. 92-kd type IV collagenase (matrix metalloproteinase-9) activity in human amniochorion increases with labor. Am J Pathol 1998;146:148-56
23. Yonemoto H, Young C, Ross J, Guilbert L, Fairclough J, Olson D. Changes in Matrix Metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the fetal amnion and chorion during gestation and at term and preterm labor. Placenta 2005, en impresión
24. White V, Jawerbaum A, Sinner D, Pustovrh C, Capobianco E, González E. Oxidative stress and altered prostanoid production in the placenta of streptozotocin-induced diabetic rats. Reprod Fertil Dev 2002;14:117–23
25. Sivan E, Lee Y, Wu Y, Reece A. Free radical scavenging enzymes in fetal dysmorphogenesis among offspring of diabetic rats. Teratology 1997;56:343–9
26. Reece E, Wu Y. Prevention of diabetic embriopathy in offspring of diabetic rats with use of cocktail of deficient substrates and antioxidant. Obstet Gynecol 1997;176:790–8
27. Chappell L, Seed P, Briley A, Kelly F, Lee R, Hunt B, Parmar K, Bewley S, Shennan A, Steer P, Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: A randomized trial. Lancet 1999;354(9181):810-7
28. Boskovic R, Gargaun L, Oren D, Djulus J, Koren G. Pregnancy outcome following high dosis of Vitamin E supplementation. Reprod Toxicol 2005;20:85-8
29. Wentzel P, Eriksson U. A diabetes-like environment increases malformation rate and diminishes prostaglandin E(2) in rat embryos: reversal by administration of vitamin E and folic acid. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005;73:506-11
30. van Rooij I, Ocke M, Straatman H, Zielhuis G, Merkus H, Steegers-Theunissen R. Preconceptional folate intake by supplement and food reduces the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. Prev Med 2004;39:689-94
31. Wahli W, Braissant O, Desvergne B. Peroxisome proliferatoractivated receptors: transcriptional regulators of adipogenesis, lipid metabolism and more. Chemistry and Biology 1995;2:261–6
32. Rossi A, Kapahi P, Natoli G, Takahashi T, Chen Y, Karin M, Santoro MG. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of IkappaB kinase. Nature 2000;403:103–8
33. Ricote M, Li A, Willson T, Kelly C, Glass C. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. Nature 1998;391:79–82
34. Marx H, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. Am J Pathol 1998;153:17-23
35. Gonzalez E, Jawerbaum A, Sinner D, Pustovrh C, White V, Capobianco E, Xaus C, Peralta C, Roselló-Catafau J. Streptozotocin pancreatic damage in the rat: modulatory effect of 15-deoxy delta12,14 prostaglandin J2 on nitridergic and prostanoid pathway Nitric oxide: Biology and Chemistry 2001;6:214–20
36. Capobianco E, Jawerbaum A, Romanini MC, White V, Pustovrh MC, Higa R, Castro N, Soñez C, González E. Effects of 15deoxy D12,14PGJ2 on nitric oxide levels and lipid metabolism in term placental tissues from control and diabetic rats. Reprod Fertil Dev 2005;17:423-33.