

## Vitaminer ska förebygga fosterskador

# Första kliniska studien med gravida diabetiker

II Uppsalaforskare planerar nu att inleda den första kliniska studien i världen av vitaminbehandling mot fostermisbildningar bland gravida kvinnor med diabetes typ 1, vilket är den enskilda grupp som uppvisar störst överrisk för att föda

### Serie: Fostermedicin

missbildade barn. Mycket talar för att behandlingsprincipen kan fungera även mot fosterskador orsakade av alkohol och vissa läkemedel.

– Den kliniska studien ligger i en rak linje med det vi fått fram först på cellnivå, sedan i enstaka vävnader och slutligen i hela djurmodeller. Den etiska kommittén har redan gett oss tillstånd att genomföra studien, säger professor Ulf Eriksson, institutionen för medicinsk cellbiologi vid Uppsala universitet.

I Sverige, liksom i de övriga skandinaviska länderna, har sjukvården kommit mycket långt ifråga om att ställa in rätt blodsockernivåer hos gravida diabetiska kvinnor. Men trots det leder fortfarande omkring 9 procent av dessa graviditeter till att barnet föds med missbildningar, vilket ändå är en låg siffra internationellt sett. I 2–3 procent av fallen handlar det om så svåra missbildningar att de kräver medicinska ingrepp eller medför ett livslångt handikapp. Missbildningar på hjärtat under den tidiga fosterutvecklingen är den vanligaste skadan.

Vissa ovanliga missbildningar, exempelvis kongenitalt regressionssyndrom då barnet föds utan korsben, är 300–500 gånger vanligare bland diabetiker än bland icke-diabetiker. I Sverige föds dock bara 1–2 barn per år med just den svåra missbildningen. Andelen missbildningar bland barn till icke-diabetiska kvinnor är totalt cirka 5 procent, varav 0,5 procent är svåra missbildningar. För den gravida diabetikern är det alltså inte bara frågan om en nästan fördubblad risk för fosterskador, risken för att skadorna är allvarliga är dessutom förhållandevis mycket större.

**Sedan 1930-talet** har man känt till att diabetiskvinnor löper ökad risk att råka

ut för havandeskapsförgiftning och fosterdöd liksom att få barn med missbildningar. Detta har därefter visat sig gälla även vid en del andra metabola störningar hos kvinnan, orsakade av exempelvis alkohol och vissa läkemedel.

Då Ulf Erikssons forskargrupp vid Uppsala universitet i början av 1980-talet började söka efter förklaringar till detta fanns det kliniska studier som pekade på den statistiska riskökningen, samt i stort sett bara en konkret prognostisk markör; nivå på hemoglobin A<sub>1c</sub> under graviditetens tidiga skede. En lätt förhöjning av HbA<sub>1c</sub> fördubblar risken för fosterskador. En markant förhöjning leder till missbildningsrisker på upp till 25 procent.

**För drygt tio år** sedan publicerade Ulf Erikssons grupp en rapport om hur de i provrör kunnat häva embryomisbildningar med hjälp av antioxidanter, bland annat i vitamin E och C. Råttembryona hade placerats i ett medium som motsvarar den miljö fostret lever i hos en gravid diabetisk kvinna med förhöjda glukosnivåer. De lades i mediet vid graviditetsdag 9–11, vilket motsvarar graviditetsvecka 3–5 hos människa.

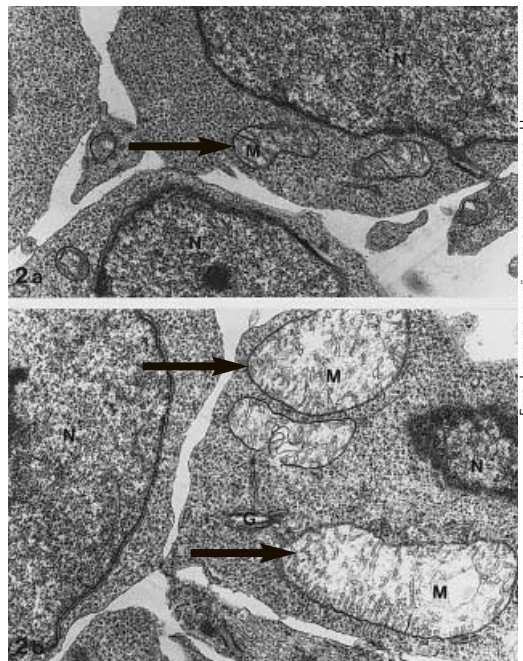
Detta är en mycket kritisk period i den embryonala utvecklingen då hjärta och neuralrör anläggs, liksom början till bland annat hjärna, ögon och öron. Generellt sett anses de åtta första graviditetsveckorna hos människa vara de mest kritiska; då uppkommer de flesta missbildningar som orsakas av en dåligt reglerad metabolism.

– I provröret får vi en embryoutveckling som liknar den i råttans livmoder, och vi har 1–2 dagar på oss att genomföra försöken, säger Ulf Eriksson.

Sedan dess har det handlat om försök med både antioxidanter och vissa andra tänkbara ämnen, så som arakidonsyra och inositol, på grundforskningsnivå och i hela djurmodeller. Antioxidanterna har i dessa försök visat sig vara mest



Överst till vänster normalt embryo. Lätt skadat embryo i mitten, svårt skadat till höger, båda utvecklade i diabetesmiljö.



Övre bilden normala mitokondrier (M). Undre bilden ansvallda mitokondrier från diabetisk råtta.

FOTO: INSTITUTIONEN FÖR MEDICINSK CELLBIOLOGI, UPPSALA UNIVERSITET

effektiva för att förebygga fosterskador vid den aktuella graviditetstiden.

**Den bakomliggande faktorn** till fosterskadorna tros vara ett överskott av fria syreradikaler till följd av en för hög glukosnivå. Källan till detta överskott är inte med säkerhet identifierad. En möjlighet är att cellernas mitokondrier blir överbelastade: en glukosrik miljö leder till ett stort inflöde av glukos i cellerna, vilket driver på de biokemiska processerna i mitokondrierna som på så vis blir överaktiva.

De enzymer som ska bryta ner syreradikalerna, efter det att de bidragit till ATP-uppbyggnaden, hinner inte med. Det blir helt enkelt ett läckage i mitokondrierna av fria syreradikaler. Dessa

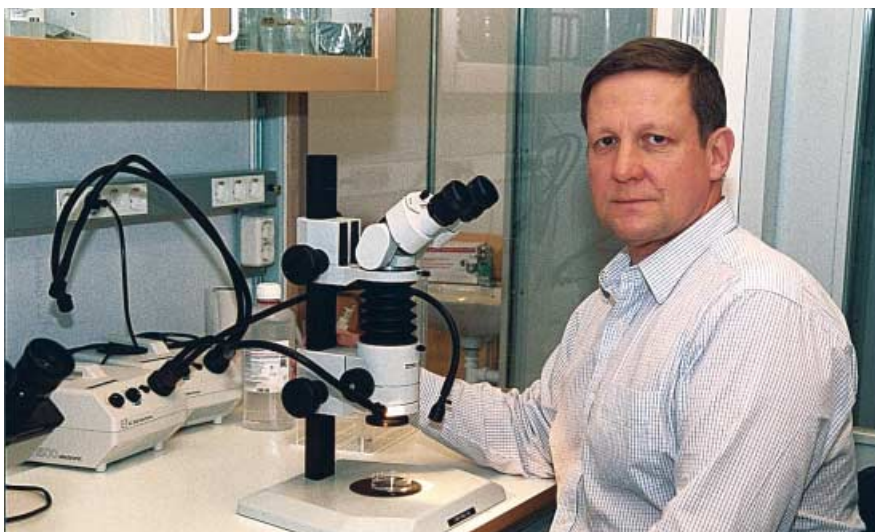


Foto: ROLF NORDEN

*Docent Ulf Eriksson, institutionen för medicinsk cellbiologi vid Uppsala universitet, tror att de positiva effekter på fosterskador som antioxidanter visat i cellstudier, på embryon och hela djurmodeller även kan uppnås hos gravida diabetiska kvinnor. Inom kort hoppas han kunna inleda den första kliniska studien som förhoppningsvis ska visa att de lyckade resultaten i laboratoriet är överförbara till människa.*

kan sedan kan reagera med i stort alla typer av molekyler, forskarna har bland annat funnit ansamlingar av fosterskadande lipidperoxider som bildats genom att syreradikalerna reagerat med arakidonsyra.

Teorin om att mitokondrierna skulle vara huvudkällan till detta överskott av fria syreradikaler är dock inte helt okontroversiell ens inom Ulf Erikssons egen forskargrupp. Ett faktum som skulle kunna tala emot är att mitokondrierna i detta tidiga skede av den embryonala utvecklingen fortfarande är ganska omogna, och därför kanske inte kan producera den mängd av fria syreradikaler som det handlar om.

– Men å andra sidan är det enzymatiska skyddet mot fria radikaler också mycket omoget. Vi har sett att mitokondrierna är svullna i neuroepitelcellerna, vilket skulle kunna tala för att dessa är överbelastade. Ett tidigt tecken på att mitokondrierna inte mår bra är just att de svullnar, säger Ulf Eriksson.

Bland de konkreta effekterna in vitro av en hög glukosnivå har forskarna kunnat se hur vandrigen i fostervävnaden av celler som ska bilda delar av hjärta och underkäken störs. Men tillsätts antioxidanter, som kan förhindra syreradikalernas förening med andra ämnen, samtidigt som glukosnivån höjs, rubbas inte vandrigen i någon större utsträckning, och fosterskadorna kan på det sättet förebyggas. Däremot har forskarna ännu inte prövat om antioxidanter kan häva en påbörjad fosterskada då de tillsätts i efterhand.

**De fria syreradikalerna** tros också vara orsaken till att gravida kvinnor med dia-

betes oftare än andra drabbas av havandeskapsförgiftning. Normalt drabbas 5–6 procent av alla gravida kvinnor av detta tillstånd, oftast i en lindrig form, medan andelen bland diabetiker är 10–15 procent.

**Det finns studier gjorda** som visat att antioxidanter kan minska frekvensen havandeskapsförgiftade kvinnor som inte är diabetiker. Ulf Erikssons grupp hoppas nu att i den planerade kliniska studien även kunna mäta effekten av antioxidanter på havandeskapsförgiftning bland diabetiker, liksom hur antioxidanter kan påverka förekomsten av fosterdöd hos diabetiska gravida kvinnor.

Inom den farmakologiska forskningen pågår studier huruvida antioxidanter kan påverka läkemedelsrelaterade skador på foster som orsakats av fria syreradikaler. Talidomid är ett sådant läkemedel; kaniner som fått talidomid får fosterskador som liknar dem hos människa, men får kaninerna antioxidanter samtidigt med talidomid kan skadorna i stort undvikas.

Vid fosterskador orsakade av att den gravida kvinnan äter antiepileptikum tros fria radikaler spela en roll, liksom vid alkoholrelaterade fosterskador. Höga doser av alkohol har visat sig kunna störa utvecklingen av de sk neuralistcellerna, som bildar bland annat nervganglier och perifera nerver. Dessa skador kan i viss mån förebyggas genom att antioxidanter tillförs.

Även Ulf Erikssons forskargrupp har studerat möjligheterna att in vitro minska skador orsakade av läkemedel och alkohol med hjälp av antioxidanter.

– Även om vi till viss del har lyckats

har antioxidanter inte varit ett lika framgångsrikt vapen mot missbildningar som vid diabetesrelaterade skador, säger Ulf Eriksson.

**Ulf Erikssons forskargrupp** anser nu att grundforskningen nått så långt att hypotesen om antioxidanternas positiva effekter bör beläggas i kliniska försök. Den studie som nu planeras är en multicenterstudie och inkluderar flera sjukhus i Sverige samt sjukhus i Danmark, Finland, Spanien och Israel. Minst 1 500 kvinnor med diabetes typ 1 ska ingå i studien, varav hälften utgör kontrollgrupp. Studien beräknas ta mellan fyra och fem år att genomföra, och såväl kvinnor i ett mycket tidigt skede av graviditeten som kvinnor vars målsättning är att bli gravida inom de närmaste 12 månaderna kommer att ingå.

– Eftersom de första graviditetsveckorna är de kritiska ifråga om fosterskador till följd av metabola störningar, är det ett stort problem att det ofta tar några veckor innan kvinnan vet att hon är gravid. I de fall läkaren gett prekonceptionella behandlingar, dvs lyckats ställa in glukosnivån mycket noga innan kvinnan blir gravid, blir missbildningsfrekvensen i det närmaste normal, säger Ulf Eriksson.

– Problemet är samtycket: de flesta väljer att bli gravida utan att någon läkare ska lägga sig i det, och även på de platser i världen där det finns riktiga eldsjälvar för att få igång prekonceptionella behandlingsgrupper ligger ofta andelen kvinnor som deltar i de prekonceptionella programmen som bäst på 10–15 procent.

**Kvinnorna ska få tillskott** av vitamin E och C i tablettform, eller placebo, vilket ges under högst 12 månader i de fall kvinnorna rekryteras till studien innan de blivit gravida och i övriga fall under hela graviditetstiden. Dosen är densamma som tidigare givits till icke-diabetiska kvinnor i studier där man lyckats minska andelen havandeskapsförgiftningar med hjälp av antioxidanter.

Nivån på dosen är inte oviktig, det finns till och med exempel på hur allt för höga doser antioxidanter i sig har åstadkommit skador.

– Det handlar mer om anekdotiska fall men är ändå något som kan vara oroande och som gjort att vi noga har förberett vilka doser vi bör ge, säger Ulf Eriksson.

Då denna artikel skrivs ligger protokollet för den kliniska studien hos Läke- medelsverket, som ännu inte givit sitt godkännande.

**Peter Örn**

*peter.orn@lakartidningen.se*